

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

(21) **PI 0713378-2 A2**



(22) Data de Depósito: 26/06/2007
(43) Data da Publicação: 03/04/2012
(RPI 2152)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 409/12
A61K 31/192
A61P 3/10

(54) **Título:** COMPOSTO, PRÓ-DROGA, MODULADOR DA FUNÇÃO DO RECEPTOR GPR40, AGENTE FARMACÊUTICO USO DO COMPOSTO, E, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA FORMA OPTICAMENTE ATIVA DE UM COMPOSTO

(30) **Prioridade Unionista:** 27/06/2006 JP 2006-177099

(73) **Titular(es):** Takeda Pharmaceutical Company

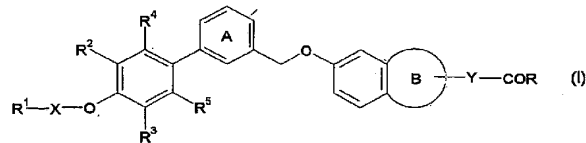
(72) **Inventor(es):** Masahiro Itou, Masayuki Yamashita, Nobuyuki Negoro, Tsuneo Yasuma

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2007063208 de 26/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/001931de
03/01/2008

(57) **Resumo:** COMPOSTO, PRÓ-DROGA, MODULADOR DA FUNÇÃO DO RECEPTOR GPR40, AGENTE FARMACÊUTICO, USO DO COMPOSTO, E, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA FORMA OPTICAMENTE ATIVA DE UM COMPOSTO. A presente invenção fornece um composto representado pela fórmula (I): em que cada símbolo é como definido na descrição ou um sal do mesmo. O composto ou um sal do mesmo, ou uma pró-droga do mesmo, tem uma ação moduladora da função do receptor GPR40 e é útil como um secretagogo de insulina ou um agente para a profilaxia ou tratamento de diabetes e similares.



“COMPOSTO, PRÓ-DROGA, MODULADOR DA FUNÇÃO DO RECEPTOR GPR40, AGENTE FARMACÊUTICO, USO DO COMPOSTO, E, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA FORMA OPTICAMENTE ATIVA DE UM COMPOSTO”

5 CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a novos compostos cíclicos fundidos tendo uma ação moduladora da função do receptor de GPR40.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 Como agonistas do receptor de GPR40 úteis como agentes para a profilaxia ou tratamento de diabetes e similares, os seguintes compostos foram relacionados.

(1)WO2004/041266 descreve um regulador da função do receptor de GPR40 compreendendo um composto tendo um anel aromático e um grupo capaz de liberar cátion.

15 (2)WO2004/106276 descreve um composto representado pela seguinte fórmula (I):



em que

Ar é um grupo cíclico opcionalmente substituído;

20 o anel A é um anel opcionalmente substituído (o anel não deve ser tiazol, oxazol, imidazol e pirazol);

Xa e Xb são cada um uma ligação ou um espaçador tendo 1 a 5 átomos na cadeia principal;

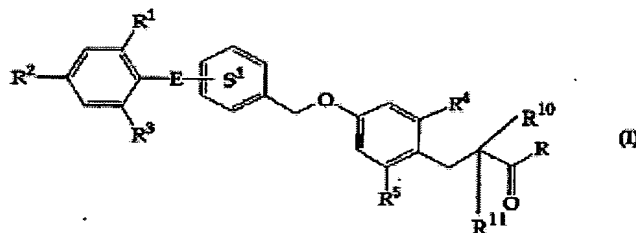
Xc é O, S, SO ou SO₂;



Xd é uma ligação, CH ou CH₂; e

R¹ é um grupo hidroxila opcionalmente substituído.

(3) WO2005/063729 descreve um composto representado pela seguinte fórmula (I):



em que

R¹, R³, R⁴ e R⁵ são cada um, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo hidróxi opcionalmente substituído;

R¹⁰ e R¹¹ são cada um, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C₁₋₆ alcóxi;

R é um grupo hidróxi opcionalmente substituído ou um grupo amino opcionalmente substituído;

R² é um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, um grupo hidróxi opcionalmente substituído, um grupo amino opcionalmente substituído, um grupo mercapto opcionalmente substituído, um grupo acila opcionalmente substituído ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído;

E é uma ligação, um grupo C₁₋₄ alquilenos opcionalmente substituído, -W¹-O-W²-, -W¹-S-W²- ou -W¹-N(R⁶)-W²- (em que W¹ e W² são cada um uma ligação ou um grupo alquilenos C₁₋₃ opcionalmente substituído, e R⁶ é um átomo de hidrogênio, um grupo acila opcionalmente substituído ou um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído); e

o anel S¹ é ainda opcionalmente substituído por substituinte(s) selecionado(s) de um átomo de halogênio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, um grupo hidróxi opcionalmente substituído e um

grupo amino opcionalmente substituído;

desde que R¹ e R³ não sejam simultaneamente H.

Entretanto, nenhum dos documentos realmente descrevem os compostos da presente invenção.

5 Como compostos de diidrobenzofurano úteis como intermediários sintéticos, os seguintes compostos foram relacionados.

(1) WO2004/106276 descreve o acetato (6-hidróxi-2, 3-diidro-1-benzofuran-3-il) de metila.

(2) Helvetica Chimica Acta (1982), 65(6), 1837-1852 descreve a resolução óptica de 7-metóxi-3-(carboximetil)-2, 3-diidrobenzofurano.

(3) WO01/14358 descreve a resolução óptica de 3-(carboximetil)-2,3-diidrobenzofurano.

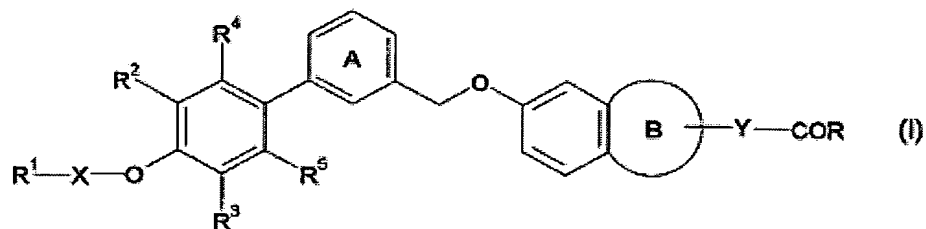
DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

15 A presente invenção objetiva fornecer novos compostos cíclicos fundidos tendo uma ação moduladora da função do receptor de GPR40, que são úteis como agentes ou secretagogos de insulina para a profilaxia ou tratamento de diabetes e similares.

Os presentes inventores conduziram intensamente vários estudos e constataram que os compostos representados pela seguinte fórmula
20 (I) inesperadamente têm uma superior atividade agonista de receptor de GPR40, apresentam propriedades superiores como produtos farmacêuticos, tais como estabilidade e similares, particularmente têm baixa toxicidade, e apresentam boa farmacocinética, tal como sustentabilidade sanguínea e similares, com base em sua estrutura química específica e, portanto, podem
25 ser agentes farmacêuticos seguros e úteis para a profilaxia ou tratamento de patologias ou doenças relacionadas com o receptor de GPR40 em mamíferos, o que resultou na conclusão da presente invenção.

Portanto, a presente invenção refere-se a

[1] um composto representado pela fórmula (I):



em que

R^1 é R^6 -SO₂- (em que R^6 é um substituinte) ou um grupo 1,1-dioxidotetraidrotopirânica opcionalmente substituído;

X é uma ligação ou um grupo hidrocarboneto divalente;

R^2 e R^3 são os mesmos ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo hidróxi opcionalmente substituído;

R^4 e R^5 são os mesmos ou diferentes e cada um é um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por grupo(s) hidróxi;

o anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo ainda substituinte(s) selecionado(s) de um átomo de halogênio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, um grupo hidróxi opcionalmente substituído e um grupo amino opcionalmente substituído;

o anel B é um anel de 5 a 7 membros;

Y é uma ligação ou CH₂; e

R é um grupo hidróxi opcionalmente substituído;

ou um sal do mesmo (a seguir abreviado como composto (I));

[2] composto (I) em que R^1 é R^6 -SO₂- (em que R^6 é um substituinte);

[3] o composto do [2] acima mencionado, em que R^6 é um grupo C₁₋₆ alquila;

[4] composto (I) em que X é um grupo C₁₋₆ alquilenos;

[5] composto (I) em que R^2 e R^3 são os mesmos ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila;

[6] composto (I) em que R^4 e R^5 são os mesmos ou diferentes e cada um é um grupo C_{1-6} alquila;

[7] composto (I) em que o anel A é um anel benzeno não substituído;

5 [8] composto (I) em que o anel B é tetraidrofurano;

[9] composto (I) em que Y é CH_2 ;

[10] composto (I) em que R é um grupo hidróxi;

[11] composto (I) que é selecionado de

10 ácido [(3S)-6-({4'-[(4-hidróxi-1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il) metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il} metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético,

15 ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético,

20 ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético, e

ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il} metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il] acético;

[12] uma pró-droga do composto (I);

25 [13] um modulador da função do receptor de GPR40 compreendendo o composto (I) ou uma pró-droga do mesmo;

[14] um agente farmacêutico compreendendo o composto (I) ou uma pró-droga do mesmo;

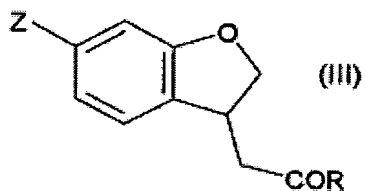
[15] o agente farmacêutico de [14] acima mencionado, que é um agente para a profilaxia ou tratamento de diabetes;

[16] um método para a profilaxia ou tratamento de diabetes em um mamífero, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto (I) ou uma pró-droga do mesmo ao mamífero;

[17] uso do composto (I) ou uma pró-droga do mesmo para a produção de um agente para a profilaxia ou tratamento de diabetes;

[18] ácido (6-Hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)acético ou um sal do mesmo;

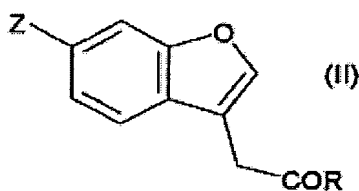
[19] um método de produção de uma forma opticamente ativa de um composto representado pela fórmula (III):



em que

Z é um átomo de halogênio ou um grupo hidróxi opcionalmente substituído; e

R é um grupo hidróxi opcionalmente substituído, ou um sal do mesmo (a seguir abreviado como composto (III)), que compreende submeter um composto representado pela fórmula (II) :



em que cada símbolo é como definido acima, ou um sal do mesmo (a seguir abreviado como composto (II)), em uma reação de redução assimétrica;

e similares.

Os compostos da presente invenção têm uma superior atividade agonista de receptor de GPR40, apresentam propriedades superiores como produtos farmacêuticos, tais como estabilidade e similares,

particularmente têm baixa toxicidade e apresentam boa cinética, tal como sustentabilidade sanguínea e similares, e portanto, podem ser seguros e úteis para a profilaxia ou tratamento de patologias ou doenças relacionadas com o receptor de GPR40 em mamíferos.

5 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A menos que de outro modo especificado, como o “átomo de halogênio” no presente relatório, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo e um átomo de iodo podem ser mencionados.

10 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído” no presente relatório, por exemplo, um “grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído”, um “grupo C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituído”, um “grupo C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituído”, um “grupo C₃₋₈ cicloalquila opcionalmente substituído”, um “grupo C₆₋₁₄ arila opcionalmente substituído”, um “grupo
15 C₇₋₁₆ aralquila opcionalmente substituído” e similares podem ser mencionados.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₁₋₆ alquila” no presente relatório, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila e
20 similares podem ser mencionados.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₂₋₆ alquenila” no presente relatório, por exemplo, vinila, propenila, isopropenila, 2-buten-1-ila, 4-penten-1-ila, 5-hexen-1-ila e similares podem ser mencionadas.

25 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₂₋₆ alquinila” no presente relatório, por exemplo, 2-butin-1-il, 4-pentin-1-il, 5-hexin-1-il e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₃₋₈ cicloalquila” no presente relatório, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila,

ciclopentila, cicloexila e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₆₋₁₄ arila” no presente relatório, por exemplo, fenila, 1-naftila, 2-naftila, 2-bifenilila, 3-bifenilila, 4-bifenilila, 2-antrila e similares podem ser mencionadas. O C₆₋₁₄ arila pode ser parcialmente saturado, e como o C₆₋₁₄ arila parcialmente saturado, por exemplo, tetraidronaftila e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₇₋₁₆ aralquila” no presente relatório, por exemplo, benzila, fenetila, difenilmetila, 1-naftilmetila, 2-naftilmetila, 2,2-difeniletila, 3-fenilpropila, 4-fenilbutila, 5-fenilpentila, 2-bifenililmetila, 3-bifenililmetila, 4-bifenililmetila e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo hidróxi opcionalmente substituído” no presente relatório, por exemplo, um “grupo hidróxi”, um “grupo C₁₋₆ alcóxi opcionalmente substituído”, um “grupo heterociclilóxi opcionalmente substituído”, um “grupo C₆₋₁₄ arilóxi opcionalmente substituído”, um “grupo C₇₋₁₆ aralquilóxi opcionalmente substituído” e similares podem ser mencionados.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₁₋₆ alcóxi” no presente relatório, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, pentilóxi, hexilóxi e similares podem ser mencionados.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi” no presente relatório, por exemplo, metoximetóxi, metoxietóxi, etoximetóxi, etoxietóxi e similares podem ser mencionados.

Como o “grupo heterociclilóxi” no presente relatório, um grupo hidróxi substituído por um “grupo heterocíclico” abaixo pode ser mencionado. Como exemplos preferíveis do grupo heterociclilóxi, tetraidropiranylóxi, tiazolilóxi, piridilóxi, pirazolilóxi, oxazolilóxi, tienilóxi,

furilóxi e similares podem ser mencionados.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₆₋₁₄ arilóxi” no presente relatório, por exemplo, fenóxi, 1-naftilóxi, 2-naftilóxi e similares podem ser mencionados.

5 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₇₋₁₆ aralquilóxi no presente relatório, por exemplo, benzilóxi, fenetilóxi e similares podem ser mencionados.

10 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo mercapto opcionalmente substituído” no presente relatório, por exemplo, um “grupo mercapto”, um “grupo C₁₋₆ alquiltio opcionalmente substituído”, um “grupo heterocicliltio opcionalmente substituído”, um “grupo C₆₋₁₄ ariltio opcionalmente substituído”, um “grupo C₇₋₁₆ aralquiltio opcionalmente substituído” e similares podem ser mencionados.

15 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₁₋₆ alquiltio” no presente relatório, por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio e similares podem ser mencionados.

20 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo heterocicliltio” no presente relatório, um grupo mercapto substituído por um “grupo heterocíclico” abaixo pode ser mencionado. Como exemplos preferíveis do grupo heterocicliltio, tetraidropiraniltio, tiazoliltio, piridiltio, pirazoliltio, oxazoliltio, tieniltio, furiltio e similares podem ser mencionados.

25 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₆₋₁₄ ariltio” no presente relatório, por exemplo, feniltio, 1-naftiltio, 2-naftiltio e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₇₋₁₆ aralquiltio” no presente relatório, por exemplo, benziltio, feniltio e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo

heterocíclico” no presente relatório, por exemplo, um grupo heterocíclico (monocíclico, bicíclico ou tricíclico) contendo 5 a 14 membros, como um átomo constituindo o anel, além de átomos de carbono, uma ou duas espécies de 1 a 4 heteroátomos selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio, preferivelmente (i) um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros, (ii) um grupo heterocíclico não-aromático de 5 a 10 membros e similares podem ser mencionados. Destes, um grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 membros é preferível. Especificamente, grupos heterocíclicos aromáticos, tais como tienila (por exemplo, 2-tienila, 3-tienila) , furila (por exemplo, 2-furila, 3- furila), piridila (por exemplo, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila), tiazolila (por exemplo, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila), oxazolila (por exemplo, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila), pirazinila, pirimidinila (por exemplo, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila), pirrolila (por exemplo, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila), imidazolila (por exemplo, 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila), pirazolila (por exemplo, 1-pirazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila), triazolila (por exemplo, 1-triazolila, 2-triazolila), tetrazolila, piridazinila (por exemplo, 3-piridazinila, 4-piridazinila), isotiazolila (por exemplo, 3- isotiazolila, 4-isotiazolila, 5-isotiazolila), isoxazolila (por exemplo, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila), indolila (por exemplo, 1-indolila, 2-indolila, 3-indolila), 2-benzotiazolila, 2-benzoxazolila, benzimidazolila (por exemplo, 1-benzimidazolila, 2-benzimidazolila), benzo[b]tienila (por exemplo, 2-benzo[b]tienila, 3-benzo[b]tienila), benzo[b]furanila (por exemplo, 2-benzo[b]furanila, 3-benzo[b] furanila), quinolila (por exemplo, 2-quinolila, 3-quinolila, 4-quinolila, 5-quinolila, 8-quinolila), isoquinolila (por exemplo, 1-isoquinolila, 3-isoquinolila, 4-isoquinolila, 5-isoquinolila) e similares; grupos heterocíclicos não-aromáticos, tais como pirrolidinila (por exemplo, 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila, 3-pirrolidinil), oxazolidinila (por exemplo, 2-oxazolidinila), imidazolinila (por exemplo, 1-imidazolinila, 2-imidazolinila,

4-imidazolinila), piperidinila (por exemplo, piperidino, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-piperidinila), piperazinila (por exemplo, 1-piperazinila, 2-piperazinila), morfolinila (por exemplo, 2-morfolinila, 3-morfolinila, morfolino), tiomorfolinila (por exemplo, 2-tiomorfolinila, 3-tiomorfolinila, tiomorfolino), tetraidropiranila e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₁₋₆ alquil-carbonila” no presente relatório, por exemplo, acetila, isobutanoíla, isopentanoíla e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₁₋₆ alcóxi-carbonila” no presente relatório, por exemplo, metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, terc-butoxicarbonila e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₃₋₈ cicloalquil-carbonila” no presente relatório, por exemplo, ciclopentilcarbonila, cicloexilcarbonila e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₆₋₁₄ aril-carbonila” no presente relatório, por exemplo, benzoíla, 1-naftoíla, 2-naftoíla e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₇₋₁₆ aralquil-carbonila” no presente relatório, por exemplo, fenilacetila, 2-fenilpropanoíla e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₆₋₁₄ arilóxi-carbonila” no presente relatório, por exemplo, fenoxicarbonila, naftiloxicarbonila e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₇₋₁₆ aralquilóxi-carbonila” no presente relatório, por exemplo, benziloxicarbonila, fenetiloxicarbonila e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo heterociclil-carbonila contendo nitrogênio” no presente relatório, por

exemplo, pirrolidinilcarbonila, piperidinocarbonila e similares podem ser mencionadas.

5 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₁₋₆ alquilsulfonila” no presente relatório, por exemplo, metilsulfonila, etilsulfonil e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₆₋₁₄ arilsulfonila” no presente relatório, por exemplo, fenilsulfonila, 1-naftilsulfonila, 2-naftilsulfonila e similares podem ser mencionadas.

10 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₁₋₆ alquilsulfinila” no presente relatório, por exemplo, metilsulfinila, etilsulfinila e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₆₋₁₄ arilsulfinila” no presente relatório, por exemplo, fenilsulfinila, 1-naftilsulfinila, 2-naftilsulfinila e similares podem ser mencionadas.

15 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo carboxila opcionalmente esterificado” no presente relatório, por exemplo, um grupo carboxila, um grupo C₁₋₆ alcóxi-carbonila”, um grupo C₆₋₁₄ arilóxi-carbonila, um grupo C₇₋₁₆ aralquilóxi e similares podem ser mencionados.

20 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₁₋₆ alquila halogenado” no presente relatório, o acima mencionado “grupo C₁₋₆ alquila” opcionalmente substituído por 1 a 5 “átomos de halogênio” acima mencionados, podem ser mencionadas. Por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, isobutila, trifluorometil e similares podem ser mencionadas.

25 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo C₁₋₆ alcóxi halogenado” no presente relatório, o acima mencionado “grupo C₁₋₆ alcóxi” opcionalmente substituído por 1 a 5 “átomos de halogênio” acima mencionados, podem ser mencionadas. Por exemplo, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, trifluorometóxi e similares podem ser mencionados.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-amino” no presente relatório, um grupo amino mono ou di-substituído pelo(s) acima mencionado(s) “grupo(s) C_{1-6} alquila” pode ser mencionado. Por exemplo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo mono ou di- C_{6-14} aril-amino” no presente relatório, um grupo amino mono ou di-substituído pelo(s) acima mencionado(s) “grupo(s) C_{6-14} arila” pode ser mencionado. Por exemplo, fenilamino, difenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo mono ou di- C_{7-16} aralquil-amino” no presente relatório, um grupo amino mono ou di-substituído pelo(s) acima mencionado(s) “grupo(s) C_{7-16} aralquila” pode ser mencionado. Por exemplo, benzilamino, fenetilamino e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo N- C_{1-6} alquil-N- C_{6-14} aril-amino” no presente relatório, um grupo amino substituído pelo acima mencionado “grupo C_{1-6} alquila” e o acima mencionado “grupo C_{6-14} arila” pode ser mencionado. Por exemplo, N-metil-N-fenilamino, N-etil-N-fenilamino e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo N- C_{1-6} alquil-N- C_{7-16} aralquil-amino” no presente relatório, um grupo amino substituído pelo acima mencionado “grupo C_{1-6} alquila” e o acima mencionado “grupo C_{7-16} aralquila” pode ser mencionado. Por exemplo, N-metil-N-benzilamino, N-etil-N-benzilamino e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o “grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-carbamoíla” no presente relatório, um grupo carbamoíla mono ou di-substituído pelo(s) acima mencionado(s) “grupo(s)

C₁₋₆ alquila” pode ser mencionado. Por exemplo, metilcarbamoíla, etilcarbamoíla, dimetilcarbamoíla, dietilcarbamoíla, etilmetilcarbamoíla e similares podem ser mencionadas.

5 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-carbamoíla” no presente relatório, um grupo carbamoíla mono ou di-substituído pelo(s) acima mencionado(s) “grupo(s) C₆₋₁₄ arila” pode ser mencionado. Por exemplo, fenilcarbamoíla, 1-naftilcarbamoíla, 2-naftilcarbamoíla e similares podem ser mencionadas.

10 A menos que de outro modo especificado, como o "grupo mono ou di-C₃₋₈ cicloalquil-carbamoíla" no presente relatório, um grupo carbamoíla mono ou di-substituído pelo(s) acima mencionado(s) "grupo(s) C₃₋₈ cicloalquila" podem ser mencionadas. Por exemplo, ciclopropilcarbamoíla e similares podem ser mencionadas.

15 A menos que de outro modo especificado, como o "grupo mono ou di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoíla" no presente relatório, um grupo carbamoíla mono ou di-substituído pelo(s) acima mencionado(s) "grupo(s) C₇₋₁₆ aralquila" pode ser mencionado. Por exemplo, benzilcarbamoíla e similares podem ser mencionadas.

20 A menos que de outro modo especificado, como o "grupo mono ou di heterociclil-carbamoíla de 5 a 7 membros" no presente relatório, um grupo carbamoíla mono ou di-substituído por grupo(s) heterocíclico(s) de 5 a 7 membros pode ser mencionado. Como o grupo heterocíclico de 5 a 7 membros, contendo um grupo heterocíclico, como um átomo constituindo o anel, além de átomos de carbono, uma ou duas espécies de 1 a 4 heteroátomos
25 selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio podem ser mencionadas. Como exemplos preferíveis do "grupo mono ou di heterociclil-carbamoíla de 5 a 7 membros", 2-piridilcarbamoíla, 3-piridilcarbamoíla, 4-piridilcarbamoíla, 2-tienilcarbamoíla, 3-tienilcarbamoíla e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o "grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-sulfamoíla" no presente relatório, um grupo sulfamoíla mono ou di-substituído pelo(s) acima mencionado(s) "grupo(s) C₁₋₆ alquila" pode ser usado, por exemplo, metilsulfamoíla, etilsulfamoíla, dimetilsulfamoíla, dietilsulfamoíla e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o "grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-sulfamoíla" no presente relatório, um grupo sulfamoíla mono ou di-substituído pelo(s) acima mencionado(s) "grupo(s) C₆₋₁₄ arila" pode ser empregado, por exemplo, fenilsulfamoíla, difenilsulfamoíla, 1-naftilsulfamoíla, 2-naftilsulfamoíla e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o "grupo mono ou di-C₇₋₁₆ aralquil-sulfamoíla" no presente relatório, um grupo sulfamoíla mono ou di-substituído pelo(s) acima mencionado(s) "grupo(s) C₇₋₁₆ aralquila" pode ser empregado, por exemplo, benzilsulfamoíla e similares podem ser mencionadas.

A menos que de outro modo especificado, como o "grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído", "grupo C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituído", "grupo C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituído", "grupo C₁₋₆ alcóxi opcionalmente substituído" e "grupo C₁₋₆ alquiltio opcionalmente substituído" no presente relatório, por exemplo, um "grupo C₁₋₆ alquila", um "grupo C₂₋₆ alquenila", um "grupo C₂₋₆ alquinila", um "grupo C₁₋₆ alcóxi" e um "grupo C₁₋₆ alquiltio", cada um dos quais opcionalmente tem 1 a 5 substituintes nas posições substituíveis selecionadas de

- (1) um átomo de halogênio;
- (2) um grupo hidróxi;
- (3) um grupo amino;
- (4) um grupo nitro;
- (5) um grupo ciano;
- (6) um grupo heterocíclico (preferivelmente furila, piridila,

tienila, pirazolila, tiazolila, oxazolila) opcionalmente substituído por 1 a 3
 substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um
 grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo C₁₋₆ alquila
 opcionalmente halogenado, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-amino, um
 5 grupo C₆₋₁₄ arila, um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-amino, um grupo C₃₋₈
 cicloalquila, um grupo C₁₋₆ alcóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi, um grupo
 C₁₋₆ alquiltio, um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila, um
 grupo carboxila opcionalmente esterificado, um grupo carbamoíla, um grupo
 tiocarbamoíla, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-carbamoíla, um grupo mono
 10 ou di-C₆₋₁₄ aril-carbamoíla, um grupo sulfamoíla, um grupo mono ou di-C₁₋₆
 alquil-sulfamoíla e um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-sulfamoíla;

(7) um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-amino;

(8) um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-amino;

(9) um grupo mono ou di-C₇₋₁₆ aralquil-amino;

15 (10) um grupo N-C₁₋₆ alquil-N-C₆₋₁₄ aril-amino;

(11) um grupo N-C₁₋₆ alquil-N-C₇₋₁₆ aralquil-amino;

(12) um grupo C₃₋₈ cicloalquila;

(13) um grupo C₁₋₆ alcóxi opcionalmente halogenado;

(14) um grupo C₁₋₆ alquiltio;

20 (15) um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila;

(16) um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila;

(17) um grupo carboxila opcionalmente esterificado;

(18) um grupo C₁₋₆ alquil-carbonila;

(19) um grupo C₃₋₈ cicloalquil-carbonila;

25 (20) um grupo C₆₋₁₄ aril-carbonila;

(21) um grupo carbamoíla;

(22) um grupo tiocarbamoíla;

(23) um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-carbamoíla;

(24) um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-carbamoíla;

(25) um grupo mono ou di heterociclil-carbamoíla de 5 a 7 membros;

(26) um grupo C_{1-6} alquil-carbonilamino (por exemplo, acetilamino, propionilamino) opcionalmente substituído pelo(s) grupo(s) carboxila(s);

(27) um grupo C_{6-14} arilóxi opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-amino, um grupo C_{6-14} arila, um grupo mono ou di- C_{6-14} aril-amino, um grupo C_{3-8} cicloalquila, um grupo C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{1-6} alquiltio, um grupo C_{1-6} alquilsulfinila, um grupo C_{1-6} alquilsulfonila, um grupo carboxila opcionalmente esterificado, um grupo carbamoíla, um grupo tiocarbamoíla, um grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-carbamoíla, um grupo mono ou di- C_{6-14} aril-carbamoíla, um grupo sulfamoíla, um grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-sulfamoíla e um grupo mono ou di- C_{6-14} aril-sulfamoíla;

(28) um grupo C_{6-14} arila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-amino, um grupo C_{6-14} arila, um grupo mono ou di- C_{6-14} aril-amino, um grupo C_{3-8} cicloalquila, um grupo C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{1-6} alquiltio, um grupo C_{1-6} alquilsulfinila, um grupo C_{1-6} alquilsulfonila, um grupo carboxila opcionalmente esterificado, um grupo carbamoíla, um grupo tiocarbamoíla, um grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-carbamoíla, um grupo mono ou di- C_{6-14} aril-carbamoíla, um grupo sulfamoíla, um grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-sulfamoíla e um grupo mono ou di- C_{6-14} aril-sulfamoíla;

(29) um grupo heterociclilóxi;

(30) um grupo sulfamoíla;

(31) um grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-sulfamoíla;

(32) um grupo mono ou di- C_{6-14} aril-sulfamoíla;

(33) um grupo C_{7-16} aralquilóxi opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-amino, um grupo C_{6-14} arila, um grupo mono ou di- C_{6-14} aril-amino, um grupo C_{3-8} cicloalquila, um grupo C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{1-6} alquiltio, um grupo C_{1-6} alquilsulfonila, um grupo C_{1-6} alquilsulfonila, um grupo carboxila opcionalmente esterificado, um grupo carbamoíla, um grupo tiocarbamoíla, um grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-carbamoíla, um grupo mono ou di- C_{6-14} aril-carbamoíla, um grupo sulfamoíla, um grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-sulfamoíla e um grupo mono ou di- C_{6-14} aril-sulfamoíla; e similares podem ser mencionadas.

Como o “grupo C_{3-8} cicloalquila opcionalmente substituído”, “grupo C_{6-14} arila opcionalmente substituído”, “grupo C_{7-16} aralquila opcionalmente substituído”, “grupo heterocíclico opcionalmente substituído”, “grupo heterociclilóxi opcionalmente substituído”, “grupo C_{6-14} arilóxi opcionalmente substituído”, “grupo C_{7-16} aralquilóxi opcionalmente substituído”, “grupo heterocicliltio opcionalmente substituído”, “grupo C_{6-14} ariltio opcionalmente substituído” e “grupo C_{7-16} aralquiltio opcionalmente substituído” no presente relatório, por exemplo, um “grupo C_{3-8} cicloalquila”, um “grupo C_{6-14} arila”, um “grupo C_{7-16} aralquila”, um “grupo heterocíclico”, um “grupo heterociclilóxi”, um “grupo C_{6-14} arilóxi”, um “grupo C_{7-16} aralquilóxi”, um “grupo heterocicliltio”, um “grupo C_{6-14} ariltio” e um “grupo C_{7-16} aralquiltio”, cada um dos quais opcionalmente tem 1 a 5 substituintes nas posições substituíveis selecionadas de

(1) um átomo de halogênio;

(2) um grupo hidróxi;

(3) um grupo amino;

(4) um grupo nitro;

(5) um grupo ciano;

(6) um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído;

5 (7) um grupo C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituído;

(8) um grupo C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituído;

(9) um grupo C₆₋₁₄ arila opcionalmente substituído por 1 a 3

substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um

grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo C₁₋₆ alquila

10 opcionalmente halogenado, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-amino, um

grupo C₆₋₁₄ arila, um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-amino, um grupo C₃₋₈

cicloalquila, um grupo C₁₋₆ alcóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi, um grupo

C₁₋₆ alquiltio, um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila, um

grupo carboxila opcionalmente esterificado, um grupo carbamoíla, um grupo

15 tiocarbamoíla, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-carbamoíla, um grupo mono

ou di-C₆₋₁₄ aril-carbamoíla, um grupo sulfamoíla, um grupo mono ou di-C₁₋₆

alquil-sulfamoíla e um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-sulfamoíla;

(10) um grupo C₆₋₁₄ arilóxi opcionalmente substituído por 1 a 3

substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um

20 grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo C₁₋₆ alquila

opcionalmente halogenado, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-amino, um

grupo C₆₋₁₄ arila, um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-amino, um grupo C₃₋₈

cicloalquila, um grupo C₁₋₆ alcóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi, um grupo

C₁₋₆ alquiltio, um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila, um

25 grupo carboxila opcionalmente esterificado, um grupo carbamoíla, um grupo

tiocarbamoíla, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-carbamoíla, um grupo mono

ou di-C₆₋₁₄ aril-carbamoíla, um grupo sulfamoíla, um grupo mono ou di-C₁₋₆

alquil-sulfamoíla e um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-sulfamoíla;

(11) um grupo C₇₋₁₆ aralquilóxi opcionalmente substituído por

1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente halogenado, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-amino, um grupo C₆₋₁₄ arila, um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-amino, um grupo C₃₋₈ cicloalquila, um grupo C₁₋₆ alcóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi, um grupo C₁₋₆ alquiltio, um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila, um grupo carboxila opcionalmente esterificado, um grupo carbamoíla, um grupo tiocarbamoíla, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-carbamoíla, um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-carbamoíla, um grupo sulfamoíla, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-sulfamoíla e um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-sulfamoíla;

(12) um grupo heterocíclico (preferivelmente furila, piridila, tienila, pirazolila, tiazolila, oxazolila) opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogênio, um grupo hidróxi, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente halogenado, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-amino, um grupo C₆₋₁₄ arila, um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-amino, um grupo C₃₋₈ cicloalquila, um grupo C₁₋₆ alcóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi, um grupo C₁₋₆ alquiltio, um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila, um grupo carboxila opcionalmente esterificado, um grupo carbamoíla, um grupo tiocarbamoíla, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-carbamoíla, um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-carbamoíla, um grupo sulfamoíla, um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-sulfamoíla e um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-sulfamoíla;

(13) um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-amino;

(14) um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-amino;

(15) um grupo mono ou di-C₇₋₁₆ aralquil-amino;

(16) um grupo N-C₁₋₆ alquil-N-C₆₋₁₄ aril-amino;

(17) um grupo N-C₁₋₆ alquil-N-C₇₋₁₆ aralquil-amino;

(18) um grupo C₃₋₈ cicloalquila;

(19) um grupo C₁₋₆ alcóxi opcionalmente substituído;

- (20) um grupo C₁₋₆ alquiltio opcionalmente substituído;
- (21) um grupo C₁₋₆ alquilsulfínica;
- (22) um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila;
- (23) um grupo carboxila opcionalmente esterificado;
- 5 (24) um grupo C₁₋₆ alquil-carbonila;
- (25) um grupo C₃₋₈ cicloalquil-carbonila;
- (26) um grupo C₆₋₁₄ aril-carbonila;
- (27) um grupo carbamoíla;
- (28) um grupo tiocarbamoíla;
- 10 (29) um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-carbamoíla;
- (30) um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-carbamoíla;
- (31) um grupo mono ou di heterociclil-carbamoíla de 5 a 7
membros;
- (32) um grupo sulfamoíla;
- 15 (33) um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-sulfamoíla;
- (34) um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-sulfamoíla;
- (35) um grupo C₁₋₆ alquil-carbonilamino (por exemplo, acetilamino, propionilamino) opcionalmente substituído por grupo(s) carboxila;
- 20 (36) um grupo heterociclilóxi;
e similares podem ser mencionados.
- A menos que de outro modo especificado, como o “grupo amino opcionalmente substituído” no presente relatório, um grupo amino opcionalmente substituído por 1 a 2 substituintes selecionados de
- 25 (1) um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído;
- (2) um grupo C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituído;
- (3) um grupo C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituído;
- (4) um grupo C₃₋₈ cicloalquila opcionalmente substituído;
- (5) um grupo C₆₋₁₄ arila opcionalmente substituído;

(6) um grupo C₁₋₆ alcóxi opcionalmente substituído;

(7) um grupo acila opcionalmente substituído;

(8) um grupo heterocíclico opcionalmente substituído (preferivelmente furila, piridila, tienila, pirazolila, tiazolila, oxazolila);

5 (9) um grupo sulfamoíla;

(10) um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-sulfamoíla;

(11) um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-sulfamoíla;

e similares podem ser mencionadas. Quando o “grupo amino opcionalmente substituído” é um grupo amino substituído por 2 substituintes, estes substituintes podem formar um heterociclo contendo-nitrogênio junto com o átomo de nitrogênio adjacente. Como o “heterociclo contendo-nitrogênio”, por exemplo, um heterociclo contendo-nitrogênio de 5 a 7 membros, contendo, como um átomo constituindo o anel, além de átomos de carbono, pelo menos um átomo de nitrogênio e opcionalmente ainda contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio podem ser mencionadas. Como exemplos preferíveis do heterociclo contendo-nitrogênio, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina e similares podem ser mencionadas.

20 A menos que de outro modo especificado, como o “grupo acila opcionalmente substituído” no presente relatório, os grupos representados pelas fórmulas: -COR⁷, -CO-OR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, - PO(OR⁷) (OR⁸), -CO-NR^{7a}R^{8a} e -CS-NR^{7a}R^{8a}, em que R⁷ e R⁸ são os mesmos ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, e R^{7a} e R^{8a} são os mesmos ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, ou R^{7a} e R^{8a} podem formar um heterociclo contendo-nitrogênio opcionalmente substituído junto com o átomo de

nitrogênio adjacente, e similares podem ser mencionadas.

Como o “heterociclo contendo-nitrogênio” do “heterociclo contendo-nitrogênio opcionalmente substituído” que R^{7a} e R^{8a} formam juntamente com o átomo de nitrogênio adjacente, por exemplo, um heterociclo contendo-nitrogênio de 5 a 7 membros, contendo, como um átomo constituindo o anel, além de átomos de carbono, pelo menos um átomo de nitrogênio e opcionalmente ainda contendo 1 a 2 heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio, pode ser mencionado. Como exemplos preferíveis do “heterociclo contendo-nitrogênio”, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina e similares podem ser mencionados.

O heterociclo contendo-nitrogênio opcionalmente tem 1 a 2 substituintes nas posições substituíveis. Como estes substituintes, um grupo hidróxi, um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente halogenado, um grupo C_{6-14} arila, um grupo C_{7-16} aralquila e similares podem ser mencionados.

Como exemplos preferíveis do “grupo acila opcionalmente substituído”,

- Um grupo formila;
- Um grupo carboxila;
- Um grupo carbamoíla;
- Um grupo C_{1-6} alquil-carbonila;
- Um grupo C_{1-6} alcóxi-carbonila;
- Um grupo C_{3-8} cicloalquil-carbonila;
- Um grupo C_{6-14} aril-carbonila;
- Um grupo C_{7-16} aralquil-carbonila;
- Um grupo C_{6-14} arilóxi-carbonila;
- Um grupo C_{7-16} aralquilóxi-carbonila;
- Um grupo mono ou di- C_{1-6} alquil-carbamoíla;

Um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-carbamoíla;

Um grupo mono ou di-C₃₋₈ cicloalquil-carbamoíla;

Um grupo mono ou di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoíla;

Um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila;

5 Um grupo C₆₋₁₄ arilsulfonila opcionalmente substituído por grupo(s) nitro;

Um grupo heterociclil-carbonila contendo-nitrogênio;

Um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila;

Um grupo C₆₋₁₄ arilsulfinila;

10 Um grupo tiocarbamoíla;

Um grupo sulfamoíla;

Um grupo mono ou di-C₁₋₆ alquil-sulfamoíla;

Um grupo mono ou di-C₆₋₁₄ aril-sulfamoíla;

Um grupo mono ou di-C₇₋₁₆ aralquil-sulfamoíla;

15 e similares podem ser mencionados.

Cada símbolo na fórmula (I) é descrito em detalhes a seguir.

R¹ é R⁶-SO₂- (em que R⁶ é um substituinte) ou um grupo 1,1-dioxidotetraidrotiopiranila opcionalmente substituído.

20 Como empregado aqui, como o “substituinte” para R⁶, um “grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído”, um “grupo heterocíclico opcionalmente substituído”, um “grupo hidróxi opcionalmente substituído”, um “grupo amino opcionalmente substituído”, um “grupo mercapto opcionalmente substituído”, um “grupo ciano”, um “grupo acila opcionalmente substituído”, um “átomo de halogênio” e similares podem ser
25 mencionados.

R⁶ é preferivelmente um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, mais preferivelmente um grupo C₁₋₆ alquila (preferivelmente metila, etila).

O “grupo 1,1-dioxidotetraidrotiopiranila” do “grupo 1,1-

dioxidotetraidrotiopiranila opcionalmente substituído” por R^1 , opcionalmente tem 1 a 5 substituintes, preferivelmente 1 a 3, substituintes nas posições substituíveis. Como o “substituinte”, aqueles exemplificados como os substituintes do acima mencionado “grupo C_{3-8} cicloalquila opcionalmente substituído” podem ser empregados. Quando o “grupo 1,1-dioxidotetraidrotiopiranila” tem dois ou mais substituintes, os respectivos substituintes podem ser os mesmos ou diferentes.

O “substituinte” é preferivelmente um grupo hidróxi e similares.

10 R^1 é preferivelmente um grupo C_{1-6} alquilsulfonila (preferivelmente metilsulfonila, etilsulfonila) ou um grupo 1,1-dioxidotetraidrotiopiranila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um grupo hidróxi e similares, mais preferivelmente um grupo C_{1-6} alquilsulfonila (preferivelmente metilsulfonila, etilsulfonila), ou um grupo 1,1-dioxidotetraidrotiopiranila opcionalmente substituído por grupo(s) hidróxi.

Como outra forma de realização, R^1 é preferivelmente R^6-SO_2- (em que R^6 é um substituinte), mais preferivelmente um grupo C_{1-6} alquilsulfonila (preferivelmente metilsulfonila, etilsulfonila).

20 X é uma ligação ou um grupo hidrocarboneto divalente.

Como o “grupo hidrocarboneto divalente” para X, por exemplo, um grupo hidrocarboneto de cadeia divalente, um grupo hidrocarboneto cíclico divalente, um grupo hidrocarboneto de cadeia cíclica divalente, podem ser mencionadas. Especificamente,

25 (1) um grupo C_{1-10} alquilenos (por exemplo, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$);

(2) um grupo C_{2-10} alquilenos (por exemplo, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-$

CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-);

(3) um grupo C₂₋₁₀ alquinileno (por exemplo, -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-);

5 (4) um grupo C₃₋₈ cicloalquileno (por exemplo, 1,2-ciclopropileno, 1,3-ciclobutileno, 1,3-ciclopentileno, 1,3-cicloexileno, 1,4-cicloexileno, 1,4-cicloeptileno, 1,5-ciclooctileno);

(5) um grupo C₆₋₁₄ arileno (por exemplo, fenileno (por exemplo, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno), naftileno (por exemplo, 1,2-naftileno, 1,3-naftileno, 1,4-naftileno, 1,5-naftileno, 1,6-naftileno, 1,7-naftileno, 1,8-naftileno, 2,3-naftileno, 2,6-naftileno, 2,7-naftileno), bifenileno (por exemplo, 2,2'-bifenileno, 3,3'-bifenileno, 4,4'-bifenileno) e similares. O C₆₋₁₄ arileno pode ser parcialmente saturado, e como o C₆₋₁₄ arileno parcialmente saturado, por exemplo, tetraidronaftileno e similares podem ser mencionadas);

10

15

(6) uma combinação de quaisquer dois selecionados do acima mencionados (1) a (5) (por exemplo, metileno-fenileno, fenileno-metileno, etileno-fenileno, fenileno-etileno, metileno-cicloexileno, cicloexileno-metileno, metileno-naftileno, naftileno-metileno); e similares podem ser mencionadas.

20

X é preferivelmente uma ligação ou um grupo C₁₋₁₀ alquileno (preferivelmente um grupo C₁₋₆ alquileno, mais preferivelmente um grupo C₁₋₃ alquileno de cadeia reta), mais preferivelmente um grupo C₁₋₆ alquileno (preferivelmente um grupo C₁₋₃ alquileno de cadeia reta, mais preferivelmente -(CH₂)₃-).

25

R² e R³ são os mesmos ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo hidróxi opcionalmente substituído.

Preferivelmente, R² e R³ são os mesmos ou diferentes e cada

um é

Um átomo de hidrogênio;

Um átomo de halogênio; ou

Um grupo C_{1-6} alquila (preferivelmente metila),

5 e mais preferivelmente, R^2 e R^3 são cada um, um átomo de hidrogênio.

R^4 e R^5 são os mesmos ou diferentes e cada um é um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por grupo(s) hidróxi.

10 Preferivelmente, R^4 e R^5 são os mesmos ou diferentes e cada um é um grupo C_{1-6} alquila, e mais preferivelmente, R^4 e R^5 são cada um metila.

15 O anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo ainda substituinte(s) selecionado(s) de um átomo de halogênio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, um grupo hidróxi opcionalmente substituído e um grupo amino opcionalmente substituído.

O anel A é preferivelmente um anel benzeno opcionalmente tendo ainda 1 a 3 substituintes selecionados de

um átomo de halogênio;

20 um grupo C_{1-6} alquila opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos C_{6-14} arilóxi (preferivelmente fenóxi);

um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos C_{6-14} arila (preferivelmente fenila); e

um grupo C_{6-14} arilóxi (preferivelmente fenóxi),

25 mais preferivelmente um anel benzeno opcionalmente tendo ainda 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquila e um grupo C_{1-6} alcóxi, particularmente preferível um anel benzeno não substituído.

O anel B é um anel de 5 a 7 membros.

Como o “anel de 5 a 7 membros” para o anel B, por exemplo,

anéis aromáticos de 5 a 7 membros, tais como um anel benzeno, um heterociclo aromático de 5 a 7 membros e similares; anéis não-aromáticos de 5 a 7 membros, tais como um hidrocarboneto alicíclico de 5 a 7 membros, um heterociclo não aromático de 5 a 7 membros e similares podem ser mencionadas.

Como o heterociclo aromático de 5 a 7 membros, por exemplo, um heterociclo aromático monocíclico de 5 a 7 membros, contendo, como um átomo constituindo de anel, além de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio podem ser mencionadas.

Como exemplos preferíveis do heterociclo aromático monocíclico, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, oxazol, tiazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina e similares podem ser mencionados.

Como o hidrocarboneto alicíclico de 5 a 7 membros, um hidrocarboneto alicíclico saturado ou insaturado tendo 5 a 7 átomos de carbono, por exemplo, um C_{5-7} cicloalcano, um C_{5-7} cicloalqueno e similares podem ser mencionados.

Como exemplos preferíveis de C_{5-7} cicloalcano, ciclopentano, cicloexano, cicloeptano e similares podem ser mencionados.

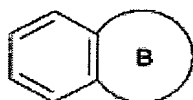
Como exemplos preferíveis de C_{5-7} cicloalqueno, ciclopenteno, cicloexeno, cicloepteno e similares podem ser mencionados.

Como o heterociclo não-aromático de 5 a 7 membros, por exemplo, um heterociclo não-aromático monocíclico de 5 a 7 membros, contendo, como um átomo constituindo o anel, além de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio podem ser mencionados.

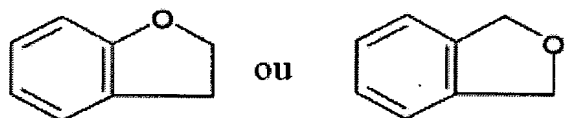
Como exemplos preferíveis do heterociclo não-aromático monocíclico, diidrofurano, tetraidrofurano, diidrotiofeno, tetraidrotiofeno,

pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, hexametenimina, oxazolidina, oxazolina, tiazolidina, tiazolina, imidazolidina, imidazolina, azepano, oxazepano, tetraidropiridina, diidropiridina e similares podem ser mencionados.

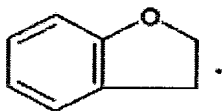
- 5 O anel B é preferivelmente um heterociclo não-aromático monocíclico de 5 a 7 membros, mais preferivelmente tetraidrofurano. Isto é, um anel representado por



é



particularmente preferível.



Y é uma ligação ou CH₂.

Y é preferivelmente CH₂.

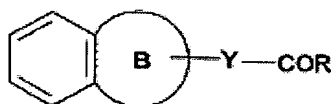
- 10 R é um grupo hidróxi opcionalmente substituído.

Como empregado aqui, o “substituente” que o “grupo hidróxi opcionalmente substituído” opcionalmente tem, é preferivelmente um grupo C₁₋₆ alquila.

R é preferivelmente

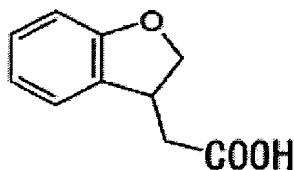
- 15 um grupo hidróxi; ou
um grupo C₁₋₆ alcóxi (preferivelmente metóxi),
mais preferivelmente um grupo hidróxi.

Na fórmula (I), a estrutura parcial:



é preferivelmente ácido (2,3-diidro-1-benzofurano-3-il)

acético, isto é



Especialmente, o composto (I) tendo uma estrutura parcial de ácido ((3S)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)acético, tem uma excelente atividade agonista de receptor de GPR40, e é preferível.

5 Como exemplos preferíveis de composto (I), os seguintes compostos podem ser mencionadas.

[Composto A]

Composto (I) em que

10 R^1 é um grupo C_{1-6} alquilsulfonila (preferivelmente metilsulfonila, etilsulfonila) ou um grupo 1,1-dioxidotetraidrotiopirânica, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um grupo hidróxi e similares

15 [R^1 é preferivelmente um grupo C_{1-6} alquilsulfonila (preferivelmente metilsulfonila, etilsulfonila), ou um grupo 1,1-dioxidotetraidrotiopirânica opcionalmente substituído por grupo(s) hidróxi];

X é uma ligação ou um grupo C_{1-6} alquilenos (preferivelmente um grupo C_{1-3} alquilenos de cadeia reta);

R^2 e R^3 são os mesmos ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio;

20 um átomo de halogênio; ou

um grupo C_{1-6} alquila (preferivelmente metila);

R^4 e R^5 são os mesmos ou diferentes e cada um é um grupo C_{1-6} alquila (preferivelmente metila);

25 o anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo ainda 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquila e um grupo C_{1-6} alcóxi (preferivelmente um anel benzeno não substituído);

o anel B é um heterociclo não-aromático monocíclico de 5 a 7 membros (preferivelmente tetraidrofurano);

Y é CH₂; e

R é um grupo hidróxi ou um grupo C₁₋₆-alcóxi

5 [R é preferivelmente um grupo hidróxi].

[Composto B]

Composto (I) em que

10 R¹ é um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila (preferivelmente metilsulfonila, etilsulfonila) ou um grupo 1,1-dioxidotetraidrotiopiranila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de um grupo hidróxi e similares

[R¹ é preferivelmente um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila (preferivelmente metilsulfonila, etilsulfonila), ou um grupo 1,1-dioxidotetraidrotiopiranila opcionalmente substituído por grupo(s) hidróxi];

15 X é uma ligação ou um grupo C₁₋₆ alquilenos (preferivelmente um grupo C₁₋₃ alquilenos de cadeia reta);

R² e R³ são os mesmos ou diferentes e cada um é

um átomo de hidrogênio;

um átomo de halogênio; ou

20 um grupo C₁₋₆ alquila (preferivelmente metila);

R⁴ e R⁵ são os mesmos ou diferentes e cada um é um grupo C₁₋₆ alquila (preferivelmente metila, etila) opcionalmente substituído por grupo(s) hidróxi

25 [preferivelmente, R⁴ e R⁵ são os mesmos ou diferentes e cada um é um grupo C₁₋₆ alquila (preferivelmente metila)];

o anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo ainda 1 a 3 substituintes selecionados de

um átomo de halogênio;

um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por 1 a 3

grupos C₆₋₁₄ arilóxi (preferivelmente fenóxi);

um grupo C₁₋₆ alcóxi opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos C₆₋₁₄ arila (preferivelmente fenila); e

um grupo C₆₋₁₄ arilóxi (preferivelmente fenóxi);

5 [o anel A é preferivelmente um anel benzeno opcionalmente tendo ainda 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de halogênio, um grupo C₁₋₆ alquila e um grupo C₁₋₆ alcóxi, particularmente preferível um anel benzeno não substituído];

o anel B é um heterociclo não-aromático monocíclico de 5 a 7

10 membros (preferivelmente tetraidrofurano);

Y é CH₂; e

R é um grupo hidróxi ou um grupo C₁₋₆ alcóxi

[R é preferivelmente um grupo hidróxi].

[Composto C]

15 Composto (I) que é selecionado de

ácido [(3S)-6-({4'-[(4-hidróxi-1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il) metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético (Exemplo 6),

ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]

20 bifenil-3-il} metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético (Exemplo 10),

ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi] bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético (Exemplo 13),

25 ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il] acético (Exemplo 22),

ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi] bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético (Exemplo 24), e

ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il} metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il] acético (Exemplo 26).

Como um sal do composto (I), por exemplo, sais metálicos, um sal de amônio, sais com bases orgânicas, sais com ácidos inorgânicos, sais com ácidos orgânicos, sais com aminoácidos básicos ou ácidos e similares podem ser mencionados.

Exemplos preferíveis do sal de metal incluem sais metálicos, tais como sal de sódio, sal de potássio e similares; sais de metal alcalino terroso, tais como sal de cálcio, sal de magnésio, sal de bário e similares; sal de alumínio e similares.

Exemplos preferíveis de sal com base orgânica incluem um sal com trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2, 6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, cicloexilamina, dicitloexilamina, N,N'-dibenziletlenodiamina e similares.

Exemplos preferíveis de sal com ácido inorgânico incluem um sal com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e similares.

Exemplos preferíveis de sal com ácido orgânico incluem um sal com ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similares.

Exemplos preferíveis de sal com aminoácido básico incluem um sal com arginina, lisina, ornitina e similares. Exemplos preferíveis de sal com aminoácido ácido incluem um sal com ácido aspártico, ácido glutâmico e similares.

Dos sais acima mencionados, um sal farmacologicamente aceitável é preferível.

A pró-droga do composto (I) é um composto que é convertido

no composto (I) por uma reação devida a uma enzima, ácido gástrico, etc. sob a condição fisiológica do corpo vivo, isto é, um composto que é convertido no composto (I) por oxidação enzimática, redução, hidrólise, etc.; um composto que é convertido no composto (I) por hidrólise etc., devido ao ácido gástrico, e similares.

Exemplos de uma pró-droga do composto (I) incluem um composto em que um grupo amino do composto (I) é acilado, alquilado ou fosforilado (por exemplo, um composto em que um grupo amino do composto (I) é eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxicarbonilado, tetraidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado ou terc-butilado); um composto em que um grupo hidróxi do composto (I) é acilado, alquilado, fosforilado ou borado (por exemplo, um composto em que um grupo hidróxi do composto (I) é acetilado, palmitoilado, propanoílado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado ou dimetilaminometilcarbonilado); um composto em que um grupo carboxila do composto (I) é esterificado ou amidado (por exemplo, um composto em que um grupo carboxila do composto (I) é C₁₋₆ alquila esterificada, fenila esterificada, carboximetila esterificada, dimetilaminoetila esterificada, pivaloiloximetila esterificada, etoxicarboniloxietila esterificada, ftalidila esterificada, (5-metil-2-oxo-1, 3-dioxolen-4-il)metila esterificada, cicloexiloxicarboniletila esterificada ou metilamidada) e similares. Destes, um composto em que um grupo carboxila do composto (I) é esterificado pelo grupo C₁₋₆ alquila, tais como metila, etila, terc-butila e similares, é preferível. Estes compostos podem ser produzidos do composto (I) de acordo com um método por si conhecido.

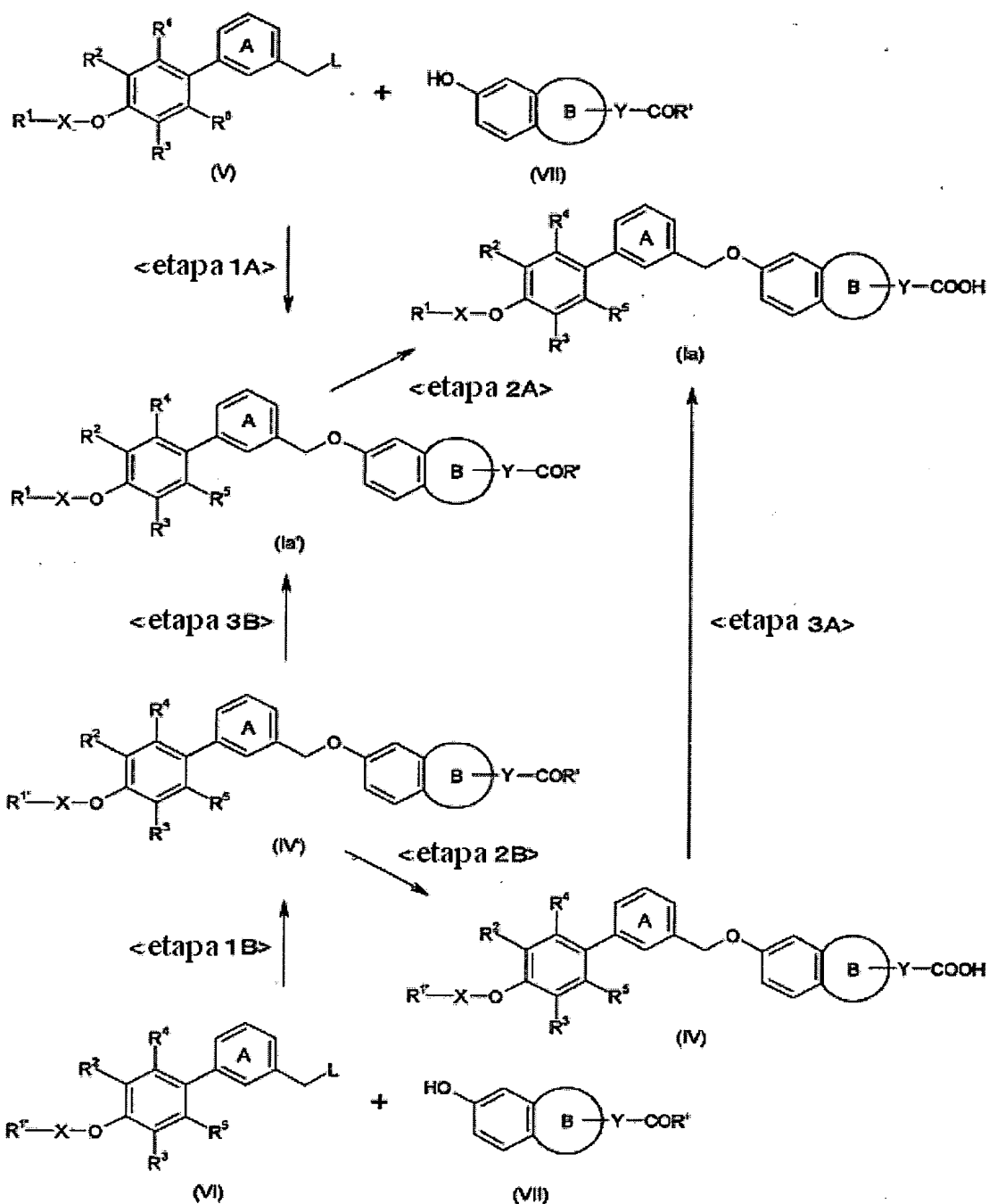
Uma pró-droga do composto (I) pode ser um composto que converte-se no composto (I) sob condições fisiológicas, como descrito no Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

A seguir os métodos de produção do composto (I) são explicados.

Cada símbolo dos compostos dos desenhos esquemáticos dos seguintes esquemas é como definido acima, exceto se particularmente descrito. Cada composto descrito nos esquemas pode formar um sal, visto que não inibem a reação, e como tal sal, aqueles similares aos sais do composto (I) podem ser mencionados.

O composto obtido em cada etapa pode também ser usado como um produto bruto na forma de uma mistura de reação na reação seguinte, ou pode ser isolado da mistura de reação de acordo com um método convencional, e ainda purificado facilmente por um método de separação, tal como recristalização, destilação, cromatografia e similares.

O composto (I) (por exemplo, os compostos representados pelas fórmulas (Ia) e (Ia') (abreviados como composto (Ia) e composto (Ia') respectivamente)) pode ser produzido, por exemplo, de acordo com o método mostrado no seguinte esquema 1 ou um método análogo a ele.



em que $R^{1'}$ é R^6-S- (em que R^6 é como definido acima) ou um grupo tetraidrotiopirânica, R^7 é um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído, L é um grupo de partida ou um grupo hidróxi, e os outros símbolos são como definidos acima.

5 <Etapa 1A>

(i) Quando L é um grupo hidróxi, o composto (Ia') pode ser produzido submetendo-se um composto representado pela fórmula (V) e um

composto representado pela fórmula (VII) (abreviados como composto (V) e composto (VII) respectivamente) à reação de Mitsunobu (Synthesis, 1981, páginas 1-27).

Na reação de Mitsunobu, o composto (V) e o composto (VII) são reagidos na presença de um composto azodicarbonila (por exemplo, dietil azodicarboxilato, diisopropil azodicarboxilato, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) e uma fosfina (por exemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina).

A quantidade de composto (VII) a ser usada é geralmente cerca de 0,2 a cerca de 5 moles, preferivelmente cerca de 0,5 a cerca de 2 moles, por 1 mol de composto (V).

A quantidade do composto azodicarbonila e fosfina a ser usada é geralmente cerca de 1 a cerca de 5 moles, preferivelmente cerca de 1 a cerca de 2 moles, por 1 mol de composto (V), respectivamente.

A reação é vantajosamente realizada usando-se um solvente inerte à reação. Contudo o solvente não é particularmente limitado, contanto que a reação prossiga, por exemplo, éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, difenil éter, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e similares; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e similares; hidrocarbonetos saturados, tais como cicloexano. Hexano e similares; amidas, tais como N-N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida e similares; hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila e similares; cetonas, tais como acetona, etil metil cetona e similares; sulfóxidos, tais como dimetil sulfóxido e similares; um seu solvente misturado e similares são preferíveis.

A temperatura de reação é geralmente -20 a 200 °C, preferivelmente 0 a 100 °C. O tempo de reação é geralmente 5 min a 100 h, preferivelmente 30 min a 72 h.

(ii) Quando L é um grupo de partida, o composto (Ia') pode ser produzido reagindo-se o composto (V) com o composto (VII) na presença de uma base.

5 Como o grupo de partida para L, por exemplo, um átomo de halogênio, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonilóxi opcionalmente halogenado (por exemplo, metanossulfonilóxi, etanossulfonilóxi, triclorometanossulfonilóxi, trifluorometanossulfonilóxi), um grupo C₆₋₁₀ arilsulfonilóxi opcionalmente tendo substituinte(s) [por exemplo, um grupo C₆₋₁₀ arilsulfonilóxi (por exemplo, fenilsulfonilóxi, naftilsulfonilóxi) opcionalmente tendo 1 a 3 substituintes selecionados de um grupo C₁₋₆ alquila, um grupo C₁₋₆ alcóxi e um grupo nitro e similares; especificamente, fenilsulfonilóxi, m-nitrofenilsulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi e similares], um grupo acilóxi (por exemplo, tricloroacetóxi, trifluoroacetóxi) e similares podem ser mencionados.

15 Como a base, por exemplo, hidróxidos de metal alcalino, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e similares; hidróxidos de metal alcalino terroso, tais como hidróxido de bário e similares; carbonatos de metal alcalino, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio e similares; carbonato hidrogenado de metal alcalino, tal como carbonato hidrogenado de sódio e similares; fosfatos de metal alcalino, tais como fosfato tripotássico e similares; acetatos, tais como acetato de sódio, acetato de amônio e similares; aminas aromáticas, tais como piridina, lutidina e similares; aminas terciárias, tais como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N-etildiisopropilamina, cicloexildimetilamina, 20 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina e similares; hidretos de metal alcalino, tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio e similares; amidas metálicas, tais como amida de sódio, diisopropilamida de lítio, hexametildisilazida de lítio e 25 similares; alcóxidos de metal alcalino tendo 1 a 6 átomos de carbono, tais

como metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de sódio, terc-butóxido de potássio e similares; lítios orgânicos, tais como metil-lítio, n-butil-lítio, sec-butil-lítio, terc-butil-lítio e similares podem ser mencionados.

5 A quantidade de composto (VII) a ser usada é geralmente cerca de 0,2 a cerca de 10 mol, preferivelmente cerca de 0,5 a cerca de 2 moles, por 1 mol de composto (V).

A quantidade de base a ser usada é geralmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, preferivelmente cerca de 1 a cerca de 3 moles, por 1 mol de composto (V).

10 A reação é vantajosamente realizada usando-se um solvente inerte à reação. Como tal solvente, aqueles exemplificados na Etapa 1A-(i) podem ser mencionados.

A temperatura de reação é geralmente -70 a 150 °C, preferivelmente -20 a 100 °C. O tempo de reação é geralmente de 10 min a 15 100 h, preferivelmente 20 min a 72 h.

<Etapa 1B>

Um composto representado pela fórmula (IV') (abreviado como composto (IV')) pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula (VI) (abreviado como composto (VI)) com o 20 composto (VII), de acordo com o método mostrado na Etapa 1A ou um método análogo a ele.

<Etapa 2A>

O composto (Ia) pode ser produzido submetendo-se o composto (Ia') a uma reação de hidrólise.

25 A reação de hidrólise é realizada usando-se um ácido ou uma base de acordo com um método convencional.

Como o ácido, por exemplo, ácidos minerais, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares; ácidos de Lewis, tais como tricloreto de boro, tribrometo de boro e similares; ácidos orgânicos, tais como ácido

trifluoroacético, ácido p-toluenossulfônico e similares podem ser mencionados. O ácido de Lewis pode ser usado simultaneamente com um tiol ou um sulfeto.

Como a base, por exemplo, hidróxidos de metal alcalino, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e similares; hidróxidos de metal alcalino terroso, tais como hidróxido de bário e similares; carbonatos de metal alcalino, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio e similares; alcóxidos de metal alcalino tendo 1 a 6 átomos de carbono, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de potássio e similares; bases orgânicas (incluindo hidratos), tais como trietilamina, imidazol, formamidina e similares podem ser mencionados.

A quantidade de ácido ou base a ser usada é geralmente cerca de 0,5 a cerca de 10 moles, preferivelmente cerca de 0,5 a cerca de 6 moles, por 1 mol de composto (Ia').

A reação de hidrólise é realizada sem solvente, ou usando-se um solvente inerte à reação. Contudo o solvente não é particularmente limitado, contanto que a reação prossiga, por exemplo, álcoois, tais como metanol, etanol, propanol e similares; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e similares; hidrocarbonetos saturados, tais como cicloexano. Hexano e similares; ácidos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácido acético e similares; éteres, tais como tetraidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e similares; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e similares; hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e similares; nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila e similares; cetonas, tais como acetona, etil metil cetona e similares; sulfóxidos, tais como dimetil sulfóxido e similares; água; um seu solvente misturado e similares são preferíveis.

A temperatura de reação é geralmente -10 a 200 °C,

preferivelmente 0 a 120 °C. O tempo de reação é geralmente 10 min a 100 h, preferivelmente 10 min a 24 h.

<Etapa 2B>

O composto (IV) pode ser produzido submetendo-se o
5 composto (IV') a uma reação de hidrólise.

A reação de hidrólise é realizada de acordo com o método
mostrado na Etapa 2A ou um método análogo a ele.

<Etapa 3A>

O composto (Ia) pode ser produzido submetendo-se o
10 composto (IV) a uma reação de oxidação.

A reação de oxidação é geralmente realizada usando-se um
oxidante de acordo com um método convencional. Como o oxidante, por
exemplo, peróxido de hidrogênio, ácido peracético, ácido m-
cloroperbenzóico, terc-butilidroperóxido, peroxissulfato de potássio,
15 metaperiodato de sódio, perborato de sódio, hipoclorito de sódio, ácido
nítrico, ácido crômico, dicromato de sódio, permanganato de potássio, óxido
de ósmio(VII), óxido de rutênio (VII), dicloreto de iodobenzeno, diacetato de
iodobenzeno, halogênio, ozônio, oxigênio singlete e similares podem ser
mencionados.

20 A quantidade do oxidante a ser usada é apropriadamente
determinada de acordo com a espécie do oxidante. É geralmente cerca de 0,25
a cerca de 10 moles, preferivelmente cerca de 0,5 a cerca de 5 moles, por 1
mol de composto (IV).

A reação é vantajosamente realizada usando-se um solvente
25 inerte à reação. Como tal solvente, aqueles exemplificados na Etapa 2A
podem ser mencionados.

A temperatura de reação é geralmente -10 a 200 °C,
preferivelmente 0 a 120 °C. O tempo de reação é geralmente 10 min a 100 h,
preferivelmente 10 min a 24 h.

<Etapa 3B>

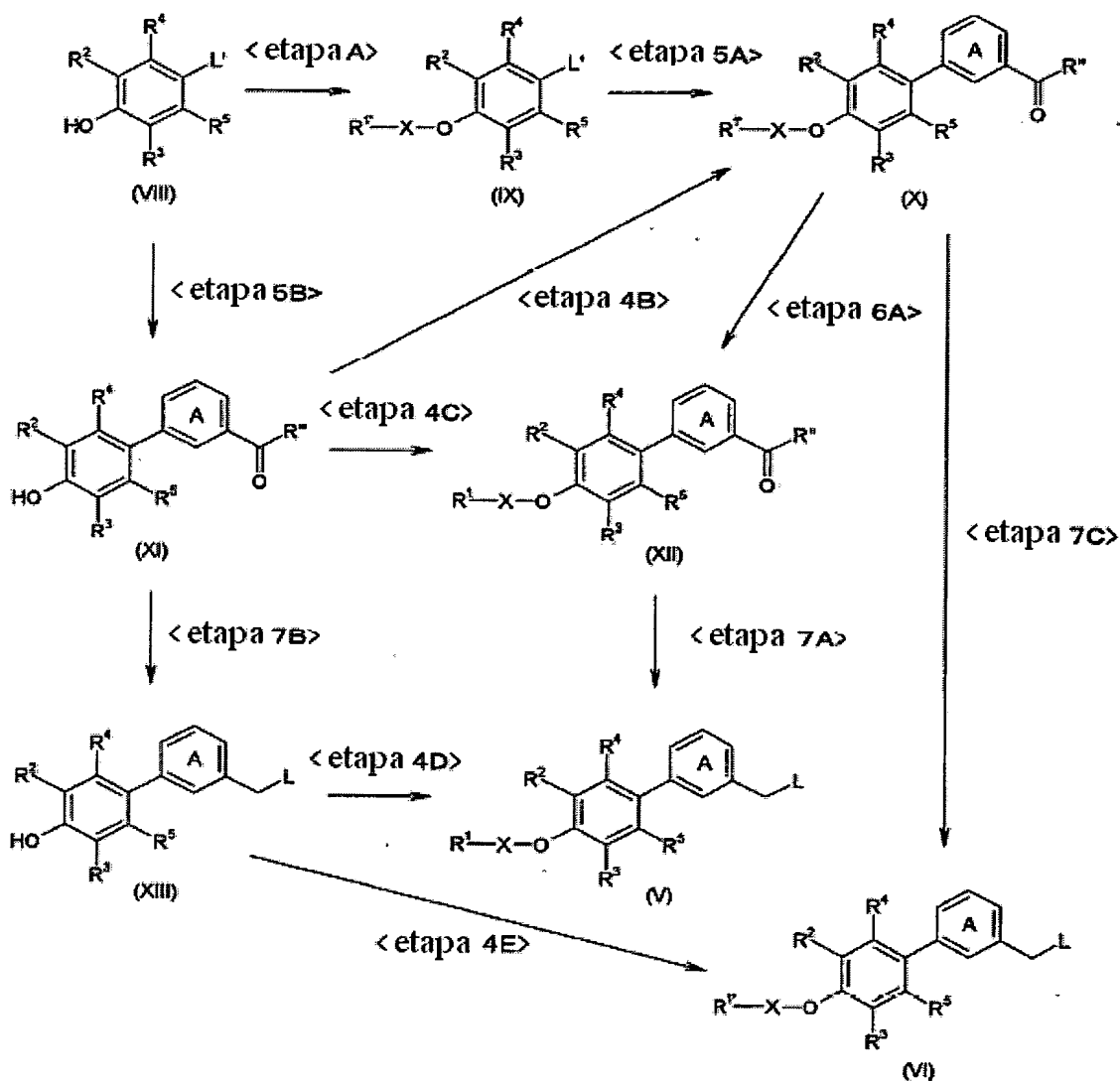
O composto (Ia') pode ser produzido submetendo-se o composto (IV') a uma reação de oxidação.

5 A reação de oxidação é realizada de acordo com o método mostrado na Etapa 3A ou um método análogo a ele.

O composto (VII) usado no esquema 1 acima mencionado, pode ser produzido, por exemplo, de acordo com os métodos descritos no Journal of Medicinal Chemistry, vol.39, páginas 4928-4934, 1996; Bioorganic and Medicinal Chemistry, vol.9, páginas 1325- 1335, 2001; Heterocycles, 10 vol.41, páginas 647-650, 1995; Journal of Medicinal Chemistry, vol.43, páginas 2049-2063, 2000; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, páginas 2895-2900, 1996 e similares, ou um método análogo a ele.

15 O composto (V) e o composto (VI) usados no esquema 1 acima mencionado podem ser produzidos, por exemplo, de acordo com o método mostrado no seguinte esquema 2 ou um método análogo a ele.

Esquema 2



em que R'' é um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído, L' é um grupo de partida, e os outros símbolos são como definidos acima.

5 Como o “grupo de partida” para L' , aqueles exemplificados como o L acima mencionado, podem ser mencionados.

<Etapa 4A>

10 Um composto representado pela fórmula (IX) (abreviado como composto (IX)) pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula (VIII) (abreviado como composto (VIII)) com um composto representado pela fórmula: $R^{1'}-X-L''$ (abreviado como composto $R^{1'}-X-L''$)

ou 1-oxa-6-tiaspiro[2,5]octano, de acordo com o método mostrado na Etapa 1A ou um método análogo a ele.

Aqui, L'' é um grupo de partida ou um grupo hidróxi, e o outro símbolo é como definido acima. Como o "grupo de partida" para L'', aqueles exemplificados como o L acima mencionado, podem ser mencionados.

<Etapa 4B>

Um composto representado pela fórmula (X) (abreviado como composto (X)) pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula (XI) (abreviado como composto (XI)) com o composto R¹-X-L'' ou 1-oxa-6-tiaspiro[2,5]octano, de acordo com o método mostrado na Etapa 1A ou um método análogo a ele.

<Etapa 4C>

Um composto representado pela fórmula (XII) (abreviado como composto (XII)) pode ser produzido reagindo-se o composto (XI) com um composto representado pela fórmula: R¹-X-L'' (abreviado como composto R¹-X-L'') ou 1-oxa-6-tiaspiro[2,5]octano 6,6-dióxido, de acordo com o método mostrado na Etapa 1A ou um método análogo a ele.

<Etapa 4D>

O composto (V) pode ser produzido reagindo-se um composto representado pela fórmula (XIII) (abreviado como composto (XIII)) com o composto R¹-X-L'' ou 1-oxa-6-tiaspiro[2,5]octano 6,6-dióxido, de acordo com o método mostrado na Etapa 1A ou um método análogo a ele.

<Etapa 4E>

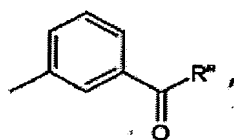
O composto (VI) pode ser produzido reagindo-se o composto (XIII) com o composto R¹-X-L'' ou 1-oxa-6-tiaspiro[2,5]octano de acordo com o método mostrado na Etapa 1A ou um método análogo a ele.

<Etapa 5A>

O composto (X) pode ser produzido submetendo-se o

composto (IX) e um composto representado pela fórmula: Ar-M (abreviado como composto Ar-M) a uma reação de acoplamento; ou, convertendo-se L' do composto (IX) em um metal (por exemplo, potássio, sódio, lítio, magnésio, cobre, zinco, estanho, tálio e similares, eles podem ser complexados), de acordo com um método por si conhecido, e submetendo-se o composto resultante e um composto representado pela fórmula: Ar-L'' (abreviado como composto Ar-L'') a uma reação de acoplamento.

Aqui, Ar é



M é um metal (por exemplo, potássio, sódio, lítio, magnésio, cobre, zinco, estanho, tálio e similares, eles podem ser complexados), L'' é um grupo de partida, e outros símbolos são como definidos acima. Como o “grupo de partida” para L'', aqueles exemplificados como o L acima mencionado, podem ser mencionados.

A reação de acoplamento é geralmente realizada na presença de uma base. Como a base, por exemplo, hidretos de metal alcalino, tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio e similares; hidróxidos de metal alcalino, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e similares; hidróxidos de metal alcalino terroso, tais como hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, hidróxido de bário e similares; carbonatos de metal alcalino, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de célio e similares; carbonatos hidrogenados de metal alcalino, tal como carbonato hidrogenado de sódio, carbonato hidrogenado de potássio e similares; fosfatos de metal alcalino, tais como fosfato tripotássico e similares; alcóxidos de metal alcalino tendo 1 a 6 átomos de carbono, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de sódio e similares; bases orgânicas, tais como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina,

piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno e similares; lítios orgânicos, tais como metil-lítio, n-butil-lítio, sec-butil-lítio, terc-butil-lítio e similares; amidas metálicas, tais como amida de sódio, diisopropilamida de lítio, hexametildisilazida e similares podem ser mencionados.

A quantidade do composto Ar-M ou composto Ar-L'' para ser usada é geralmente cerca de 0,1 a cerca de 10 moles, preferivelmente cerca de 0,5 a cerca de 2 moles, por 1 mol de composto (IX). A quantidade de base a ser usada é geralmente cerca de 1 a cerca de 20 moles, preferivelmente cerca de 1 a cerca de 5 moles, por 1 mol de composto (IX).

A reação de acoplamento é vantajosamente realizada usando-se um solvente inerte à reação. Contudo o solvente não é particularmente limitado, contanto que a reação prossiga, por exemplo, álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol e similares; éteres, tais como 1,4-dioxano, tetraidrofurano, dietil éter, terc-butil metil éter, diisopropil éter, 1,2-dimetoxietano e similares; ésteres, tais como formiato de etila, acetato de etila, acetato de n-butila e similares; hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, tricloroetileno e similares; hidrocarbonetos, tais como n-hexano, benzeno, tolueno e similares; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e similares; nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila e similares; sulfóxidos, tais como dimetil sulfóxido e similares; sulfolano; hexametilfosforamida; água; um seu solvente misturado e similares são preferíveis.

A reação de acoplamento pode ser promovida por um catalisador metálico a ser usado onde necessário. Como o catalisador metálico, complexos de metal tendo vários ligandos podem ser usados e, por exemplo, compostos de paládio [por exemplo, acetato de paládio (II),

tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0), cloreto de bis (trifenilfosfina)paládio (II), diclorobis(trietilfosfina)paládio (II), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila, um complexo de acetato de paládio(II) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]; compostos de níquel [por exemplo, tetrakis (trifenilfosfina)níquel (0), cloreto de bis(trietilfosfina)níquel (II), cloreto de bis (trifenilfosfina)níquel (II)]; compostos de ródio [por exemplo, cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio (III)]; compostos de cobalto; compostos de cobre [por exemplo, óxido de cobre, cloreto de cobre (II); compostos de platina e similares podem ser mencionados. Destes, os compostos de paládio, compostos de níquel e compostos de cobre são preferíveis.

A quantidade do catalisador metálico a ser usada é geralmente cerca de 0,000001 a cerca de 5 moles, preferivelmente cerca de 0,0001 a cerca de 0,2 moles, por 1 mol de composto (IX). Quando um catalisador metálico instável a oxigênio é usado nesta reação, a reação é preferivelmente realizada em uma corrente de gás inativo (por exemplo, gás argônio ou gás nitrogênio).

A temperatura de reação é geralmente -10 a 250 °C, preferivelmente 0 a 150 °C. Embora o tempo de reação varie dependendo das espécies de composto (IX), composto Ar-M ou composto Ar-L'', catalisador metálico, base e solvente, a temperatura de reação e similares é geralmente de 1 min a 200 h, preferivelmente 5 min a cerca de 100 h.

<Etapa 5B>

O composto (XI) pode ser produzido submetendo-se o composto (VIII) e o composto Ar-M a uma reação de acoplamento.

A reação de acoplamento pode ser realizada de acordo com o método mostrado na Etapa 5A ou um método análogo a ele.

<Etapa 6A>

O composto (XII) pode ser produzido submetendo-se (X) a uma reação de oxidação.

A reação de oxidação pode ser realizada de acordo com o

método mostrado na Etapa 3A ou um método análogo a ele.

<Etapa 7A>

O composto (V) pode ser produzido do composto (XII).

5 O composto (V) em que L é um grupo hidróxi [a seguir às vezes abreviado como composto (V')] pode ser produzido submetendo-se o composto (XII) a uma reação de redução.

10 A reação de redução é geralmente realizada usando-se um agente de redução de acordo com um método convencional. Como o agente de redução, por exemplo, hidretos de metal, tais como hidreto de alumínio, hidreto de diisobutilalumínio, hidreto de tributilestano e similares; complexos de hidretos metálicos, tais como cianoboroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, boroidreto de sódio, hidreto de lítio alumínio e similares; complexos de borano, tais como complexo de tetraidrofurano borano, complexo de dimetilsulfeto borano e similares; boranos de alquila, tais como texilborano; disiamilborano e similares; diborano; metais, tais como zinco, alumínio, estanho, ferro e similares; metais alcalinos, tais como sódio, lítio e similares/amônia líquida (redução de Birch) e similares podem ser mencionados.

20 A quantidade do agente de redução a ser usada é apropriadamente determinada de acordo com a espécie do agente de redução. Por exemplo, a quantidade do hidreto metálico, complexo de hidreto metálico, complexo de borano, borano ou diborano de alquila a ser usada é geralmente cerca de 0,25 a cerca de 10 moles, preferivelmente cerca de 0,5 a cerca de 5 moles, por 1 mol de composto (XII), e a quantidade do metal (contendo metal alcalino usado para redução de Birch) a ser usada é geralmente cerca de 1 a cerca de 20 moles, preferivelmente cerca de 1 a cerca de 5 moles, por 1 mol de composto (XII).

A reação de redução é vantajosamente realizada usando-se um solvente inerte à reação. Contudo o solvente não é particularmente limitado,

contanto que a reação prossiga, por exemplo, álcoois, tais como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, terc-butanol e similares; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, difenil éter, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e similares; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e similares; hidrocarbonetos alifáticos, tais como cicloexano, hexano e similares; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida e similares; ácidos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanossulfônico e similares; um seu solvente misturado e similares são preferíveis.

A temperatura de reação é geralmente -20 a 100 °C, preferivelmente 0 a 80 °C. Embora o tempo de reação varie dependendo do reagente ou solvente a ser usado, é geralmente de 10 min a 100 h, preferivelmente 30 min a 50 h.

O composto (V) em que L é um grupo de partida, pode ser produzido reagindo-se o composto (V') com um agente halogenante ou um agente sulfonilante.

Como o agente halogenante, por exemplo, cloreto de tionila, tribrometo de fósforo e similares podem ser usados. Neste caso, o composto (V) em que L é um átomo halogenado (por exemplo, cloro, bromo) pode ser produzido.

A reação do composto (V') com um agente halogenante é realizada sem solvente ou usando-se um solvente inerte à reação. Como o solvente inerte à reação, por exemplo, hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono e similares; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno, xileno e similares; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, terc-butil metil éter, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e similares; ésteres, tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de n-butila, acetato de terc-butila e

similares podem ser mencionados. Alternativamente, o agente halogenante pode ser usado em uma quantidade excessiva para substituir um solvente.

A quantidade do agente halogenante a ser usada é geralmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, preferivelmente cerca de 1 a cerca de 5 moles, por 1 mol de composto (V').

A temperatura de reação é geralmente -20 a 100 °C, preferivelmente 0 a 80 °C. O tempo de reação é geralmente de 10 min a 100 h, preferivelmente 30 min a 48 h.

Como o agente sulfonilante, por exemplo, haletos de sulfonila, tais como cloreto de metanossulfonila, cloreto de benzenossulfonila, cloreto de p-toluenossulfonila e similares; anidridos de ácido sulfônico, tais como anidrido de metanossulfônico, anidrido de trifluorometanossulfônico e similares podem ser usados. Neste caso, o composto (V) em que L é, por exemplo, metanossulfonilóxi, benzenossulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi, trifluorometanossulfonilóxi e similares, pode ser produzido.

A reação do composto (V') com um agente sulfonilante é geralmente realizada em um solvente inerte à reação, na presença de uma base. Como o solvente inerte à reação, aqueles exemplificados na reação acima mencionada do composto (V') com o agente halogenante, podem ser mencionados.

A quantidade do agente sulfonilante a ser usada é geralmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, preferivelmente cerca de 1 a cerca de 5 moles, por 1 mol de composto (V').

Como a base, por exemplo, aminas, tais como trietilamina, N-metilmorfolina e similares; carbonatos hidrogenados de metal alcalino, tais como carbonato hidrogenado de sódio, carbonato hidrogenado de potássio e similares; carbonatos de metal alcalino, tais como carbonato de potássio e similares podem ser mencionados.

A quantidade de base a ser usada é geralmente cerca de 1 a

cerca de 10 moles, preferivelmente cerca de 1 a cerca de 5 moles, por 1 mol de composto (V').

A temperatura de reação é geralmente -20 a 100 °C, preferivelmente -10 °C a 80 °C. O tempo de reação é geralmente 10 min a 24 h, preferivelmente 30 min a 8 h.

<Etapa 7B>

O composto (XIII) pode ser produzido do composto (XI) de acordo com o método mostrado na Etapa 7A ou um método análogo a ele.

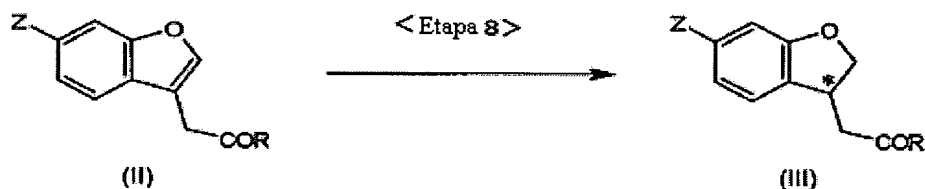
<Etapa 7C>

O composto (VI) pode ser produzido do composto (X) de acordo com o método mostrado na Etapa 7A ou um método análogo a ele.

O composto (VIII), composto R^1-X-L'' , composto R^1-X-L'' , composto $Ar-M$ e composto $Ar-L''$ usados no Esquema 2 acima mencionado, são facilmente disponíveis comercialmente e podem também ser produzidos de acordo com um método por si conhecido ou um método análogo a ele.

Dos compostos (VII), uma forma opticamente ativa de ácido (6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)acético (que é um composto particularmente útil) ou um sal do mesmo ou composto (III) incluindo o composto, podem ser produzidos, por exemplo, de acordo com o método mostrado no seguinte Esquema 3 ou um método análogo a ele.

Esquema 3



em que um átomo de carbono marcado com * é um átomo de carbono assimétrico, e os outros símbolos são como definidos acima.

<Etapa 8>

Uma forma opticamente ativa de composto (III) pode ser produzida submetendo-se o composto (II) a uma reação de redução assimétrica.

5 A reação de redução assimétrica é vantajosamente realizada por hidrogenação, usando-se um complexo de ródio-fosfina opticamente ativo como um catalisador, na presença de uma base.

10 O complexo de ródio-fosfina opticamente ativo pode ser obtido pela produção de uma fosfina opticamente ativa e um complexo de ródio, de acordo com um método conhecido, e isolamento ou purificação de acordo com um meio conhecido (por exemplo, concentração, extração de solvente, fracionamento, cristalização, recristalização, cromatografia).

O complexo de ródio-fosfina opticamente ativo pode também ser preparado adicionando-se uma fosfina opticamente ativa e um complexo de ródio a um sistema de reação.

15 Neste caso, a distribuição e ordem de adição da fosfina opticamente ativa e do complexo de ródio ao sistema de reação não é particularmente limitada, e eles podem ser simultaneamente adicionados ao sistema de reação ou adicionados separadamente em uma maneira escalonada.

20 Como a fosfina opticamente ativa, por exemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (a seguir as vezes abreviada como BINAP); derivados de BINAP que têm substituinte(s) (por exemplo, um grupo C₁₋₆ alquila, um grupo C₆₋₁₄ arila e similares) no anel naftila de BINAP, por exemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-binaftila; derivados de BINAP em que o anel naftila de BINAP é parcialmente hidrogenado, por
25 exemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-5,6,7,8,5',6',7',8'-octaidro-1,1'-binaftila (BINAP H8); derivados de BINAP que têm 1 a 5 substituintes (por exemplo, um grupo C₁₋₆ alquila e similares) em um anel benzeno ligado ao átomo de fósforo de BINAP, por exemplo, 2,2'-bis-(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftila (BINAP-tol), 2,2'-bis[bis(3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftila (BINAP-xil);

2,2'-bis (dicicloexilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenila (BICHEP), 2,3-bis (difenilfosfino)butano (CHIRAPHOS), 1-cicloexil-1,2-bis (difenilfosfino) etano (CYCPHOS), 1,2-bis[(2-metoxifenil)fenilfosfino] etano (DIPAMP), 1,2-bis(difenilfosfino)propano (PROPHOS), 2,4-bis (difenilfosfino)pentano (SKEWPHOS), 1-[1',2-bis(difenilfosfino) ferrocenil]etilenodiamina (BPPFA), 1-substituída-3,4-bis(difenilfosfino)pirrolidina (DEGPHOS), 2,3-O-isopropilideno-2,3-diidróxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano (DIOP), substituída-1,2-bisfosforanobenzeno (DuPHOS), substituída-1,2-bisfosforanoetano (BPE), 5,6-bis-(difenilfosfino)-2-norboneno (NORPHOS), N,N'-bis(difenilfosfino)-N,N'-bis(1-feniletíl)etilenodiamina (PNNP), 2,2'-difenilfosfino-1,1'-biciclopentila (BICP), 4,12-bis(difenilfosfino)-[2,2]-paraciclofano (PhanePHOS), N-substituída-N-difenilfosfino-1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina (BoPhoz), 1-[2-(2-substituído-fosfino)ferrocenil]etil-2-substituída-fosfina (Josiphos), 1-[2-(2'-2-substituída-fosfinofenil)ferrocenil]etil-2-substituída-fosfina (Walphos), 2,2'-bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-1,1'-bis(2-substituído-fosfino) ferroceno (Mandiphos), 2-substituído-fosfino-2-[α -(N,N-dimetilamino)-o-2-substituído-fosfinofenil-metil]ferroceno (Taniaphos), 1,1-bis(2-substituído-fosfotano)ferroceno (FerroTANE), substituído-Solfos e similares podem ser mencionados. Destes, DIOP, DuPHOS, BPE, BoPhoz, Josiphos, Walphos, Mandiphos, Taniaphos, FerroTANE e similares são preferíveis, e FerroTANE e BPE são particularmente preferíveis.

Como o complexo de ródio, por exemplo, acetilacetonatobis(cicloocteno)ródio (I), acetilacetonatobis(etileno)ródio (I), acetilacetonatobis(1,5-ciclooctadieno)ródio(I), bis(1,5-ciclooctadieno) ródio tetrafluoroborato(I), (1,5-ciclooctadieno)ródio trifluorometanossulfonato(I), dímero de clorobis(cicloocteno)ródio(I), dímero de clorobis(etileno)ródio(I), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)ródio (I), dímero de cloro(dicarbonil)ródio(I), dímero de cloronorbornanodienoródio(I),

clorotris(trifenilfosfina)ródio(I), dímero de hidróxi(1,5-ciclooctadieno)ródio(I), dicarbonilacetilacetonatoródio(I), dicarbonil(pentametilciclopentadienil)ródio(III) e similares podem ser mencionados. Destes, bis(1,5-ciclooctadieno)ródio tetrafluoroborato(I) e (1,5-ciclooctadieno)ródio trifluorometanossulfonato(I) são preferíveis, e (1,5-ciclooctadieno)ródio trifluorometanossulfonato(I) é particularmente preferível.

Contudo a quantidade do complexo de ródio-fosfina opticamente ativo a ser usada varia dependendo do recipiente de reação, maneira de reação e similares, por exemplo, sendo de cerca de 0,1 a cerca de 0,00001 mol, preferivelmente cerca de 0,02 a cerca de 0,0001 mol, por 1 mol de composto (II).

Como a base a ser usada nesta reação, por exemplo, hidróxidos de metal alcalino, tais como hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de céσιο e similares; alcóxidos de metal alcalino tendo 1 a 6 átomos de carbono, tais como metóxido de lítio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de lítio, etóxido de sódio, etóxido de potássio, propóxido de lítio, propóxido de sódio, propóxido de potássio, isopropóxido de lítio, isopropóxido de sódio, isopropóxido de potássio, terc-butóxido de potássio e similares; tioalcóxidos de metal alcalino tendo 1 a 6 átomos de carbono, tais como tiometóxido de sódio e similares podem ser mencionados. Destes, um hidróxido de metal alcalino e um alcóxido de metal alcalino são preferíveis, e um alcóxido de metal alcalino tendo 1 a 6 átomos de carbono é particularmente preferível.

A quantidade de base a ser usada é cerca de 0,01 a cerca de 100 moles, preferivelmente cerca de 0,1 a cerca de 10 moles, por 1 mol de composto (II).

Esta reação é geralmente realizada em um solvente. Contudo o solvente não é particularmente limitado, uma vez que é inerte à reação e pode

solubilizar o composto do material de partida e o catalisador, por exemplo, hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno, xileno e similares; hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano, hexano e similares; hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno e similares; éteres, tais como, dietil éter, tetraidrofurano e similares; álcoois, tais como metanol, etanol, 2-propanol, butanol, álcool benzílico e similares; nitrilas, tais como acetonitrila e similares; amidas, tais como N,N-dimetilformamida e similares; sulfóxidos, tais como dimetil sulfóxido e similares podem ser usados. Estes solventes podem ser usados em uma mistura em uma relação apropriada. O solvente é preferivelmente álcool, particularmente preferível metanol.

Os solventes acima mencionados são preferivelmente usados para a reação após secagem e desaeração.

A quantidade de solvente a ser usada é apropriadamente determinada de acordo com a solubilidade do composto (II) e similares. Por exemplo, quando um álcool (preferivelmente metanol) é usado como um solvente, a reação processa-se em uma condição variando de um sistema próximo de sem solvente a um sistema em que não menos do que 100 vezes em peso do solvente de álcool, em relação ao composto (II). Geralmente, o solvente é preferivelmente usado em cerca de 2 a cerca de 50 vezes em peso em relação ao composto (II).

A hidrogenação pode ser realizada por qualquer uma de uma reação de batelada e uma reação contínua. Além disso, a hidrogenação é realizada na presença de hidrogênio, onde a pressão de hidrogênio é, por exemplo, 1 a 200 atm, preferivelmente 1 a 10 atm.

A temperatura de reação é geralmente -30°C a 100°C , preferivelmente 10°C a 80°C , mais preferivelmente 20°C a 50°C . O tempo de reação é geralmente 0,5 a 48 h, preferivelmente 1 a 24 h.

A forma opticamente ativa do composto (III) obtida pela

reação de redução assimétrica pode ser purificada por um meio conhecido (por exemplo, recristalização fracionada, método de coluna quiral).

Em cada uma das reações acima mencionadas, quando o composto de partida tem grupo amina, grupo carboxila, grupo hidróxi ou grupo mercapto como um substituinte, um grupo de proteção geralmente usado na química de peptídeo e similares pode ser introduzido nestes grupos. Removendo-se o grupo de proteção quando necessário após a reação, o composto do objetivo pode ser obtido.

Como o grupo de proteção amina, por exemplo, grupo formila; grupo C_{1-6} alquil-carbonila (por exemplo, acetila, propionila), grupo benzoíla, grupo C_{1-6} alcóxi-carbonila (por exemplo, metoxicarbonila, etoxicarbonila, terc-butoxicarbonila (Boc)), grupo aliloxicarbonila (Alloc), grupo feniloxicarbonila, grupo fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc), grupo C_{7-10} aralquilóxi-carbonila (por exemplo, benziloxicarbonila), grupo tritila, grupo ftaloíla, grupo ditiassuccinoíla e grupo N,N-dimetilaminometileno, cada um tendo opcionalmente substituinte(s), e similares podem ser usados. Como o substituinte, por exemplo, grupo fenila, átomo de halogênio, grupo C_{1-6} alquil-carbonila (por exemplo, acetila, propionila, valerila), grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado, grupo nitro e similares são usados. O número de substituinte(s) é de cerca de 1 a 3.

Como o grupo de proteção carboxila, por exemplo, grupo C_{1-6} alquila, grupo alila, grupo benzila, grupo fenila, grupo tritila e grupo trialquilsilila (por exemplo, trimetilsililila, terc-butildimetilsilila, triisopropilsilila), cada um tendo opcionalmente substituinte(s), e similares podem ser usados. Como o substituinte, por exemplo, átomo de halogênio, grupo formila, grupo C_{1-6} alquil-carbonila (por exemplo, acetila, propionila, valerila), grupo C_{1-6} alcóxi opcionalmente halogenado, grupo nitro, grupo C_{1-6} alquila, grupo C_{6-10} arila (por exemplo, fenila, naftila) e similares são usados. O número de substituinte(s) é de cerca de 1 a 3.

Como o grupo de proteção hidróxi, por exemplo, grupo formila; grupo C₁₋₆ alquila, grupo C₇₋₁₀ aralquila, grupo C₁₋₆ alquil-carbonila (por exemplo, acetila, propionila), grupo benzoíla, feniloxycarbonila, grupo C₇₋₁₀ aralquiloxy-carbonila (por exemplo, benziloxycarbonila), grupo C₇₋₁₀ aralquil-carbonila (por exemplo, benzilcarbonila), grupo tetraidropiranila, grupo tetraidrofuranila, grupo furanila e grupo trialquilsilila (por exemplo, trimetilsilila, terc-butildimetilsilila, triisopropilsilila), cada um tendo opcionalmente substituinte(s), e similares podem ser usados. Como o substituinte, por exemplo, átomo de halogênio, grupo C₁₋₆ alquila, grupo C₇₋₁₀ aralquila (por exemplo, benzila), grupo C₆₋₁₀ arila (por exemplo, fenila, naftila), grupo C₁₋₆ alcóxi, grupo nitro e similares são usados. O número do substituinte(s) é cerca de 1 a 4.

Como o grupo de proteção mercapto, por exemplo, C₁₋₆ alquila e grupo C₇₋₂₀ aralquila (por exemplo, benzila, tritila), cada um tendo opcionalmente substituinte(s), e similares podem ser mencionados. Como o substituinte, por exemplo, átomo de halogênio, grupo C₁₋₆ alquila, grupo fenila, grupo C₇₋₁₀ aralquila (por exemplo, benzila), grupo C₁₋₆ alcóxi, grupo nitro e similares são usados. O número de substituinte(s) é de cerca de 1 a 4.

Para eliminação do grupo de proteção, um método por si conhecido ou um método análogo a ele é usado. Por exemplo, o tratamento com ácido, base, raios ultravioleta, hidrazina, fenilidrazina, N-metilditiocarbamato de sódio, fluoreto de tetrabutylamônia, acetato de paládio(II) e similares ou redução são empregados.

Em cada uma das etapas de reação acima mencionadas, onde desejado, o composto da presente invenção pode ser sintetizado usando-se ainda hidrólise, desproteção, acilação, alquilação, hidrogenação, oxidação, redução, extensão da cadeia de carbono e reação de troca de substituinte, sozinho ou em uma combinação de dois ou mais deles. Para estas reações, por exemplo, os métodos descritos em Shin Jikken Kagaku Koza, Vols. 14 e 15,

1977 (Maruzen Press) e similares são empregados.

Quando o produto do assunto é obtido em uma forma livre pelas reações acima mencionadas, o produto pode ser convertido em um sal por um método convencional, e quando ele é obtido como um sal, o produto pode ser convertido em uma forma livre ou um sal diferente por um método convencional. O composto da presente invenção assim obtido pode ser isolado e purificado de uma mistura de reação por um meio conhecido, tal como, transferência de fase, concentração, extração de solvente, fracionamento, cristalização, recristalização, cromatografia e similares.

Quando o composto (I) está presente como um isômero (estereoisômero), diastereômero, conformador configuracional ou similar, cada um pode ser isolado pelos métodos de separação e purificação acima sob demanda. Além disso, quando o composto (I) está na forma de racematos, eles podem ser separados nas formas S- e R- por qualquer resolução óptica convencional.

Quando o composto (I) inclui estereoisômeros, tanto os isômeros sozinhos como as misturas de cada isômero são incluídas no escopo da presente invenção.

Além disso, o composto (I) pode ser um hidrato ou não-hidrato. Um hidrato do composto (I) normalmente mostra uma excelente estabilidade de preservação.

O composto (I) pode ser rotulado com um isótopo (por exemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S e similares) ou similar.

Uma vez que o composto (I) e uma pró-droga do mesmo (a seguir estes são coletivamente abreviados como o composto da presente invenção) têm uma ação moduladora da função do receptor de GPR40, particularmente, uma atividade agonista de receptor de GPR40, e são baixos em toxicidade (por exemplo, influência nos parâmetros hematológicos, tais como, número de células sanguíneas vermelhas, valor de hematócrito,

concentração de hemoglobina, MCH, MCHC, MCV, contagem de plaqueta, contagem de leucócito, contagem de reticulócito sanguíneo, classificação de leucócito e similares; parâmetros bioquímicos sanguíneos, tais como, proteína total, albumina, relação A/G, glicose, colesterol total, triglicerídeo, uréia nitrogenada, creatinina, bilirubina total, AST, ALT, LDH, ALP, CK, Na, K, Cl, cálcio, fósforo inorgânico, retinol (vitamina A) e similares) e uns efeitos colaterais menores (por exemplo, toxicidade aguda, toxicidade crônica, toxicidade genética, toxicidade reprodutiva, cardiotoxicidade, interação de droga, carcinogenicidade), eles são úteis como moduladores seguros da função do receptor de GPR40, preferivelmente agonistas de GPR40.

O composto da presente invenção mostra uma superior ação moduladora da função do receptor de GPR40 em mamíferos (por exemplo, camundongo, rato, hamster, coelho, gato, cão, bovino, carneiro, macaco, humano), e é útil como modulador da função fisiológica em que o receptor de GPR40 está envolvido ou como agente para a profilaxia ou tratamento de patologia ou doença em que o receptor de GPR40 está envolvido.

Para sermos específicos, o composto da presente invenção é útil como modulador da secreção de insulina (preferivelmente secretagogo de insulina), agentes hipoglicêmicos e protetores da célula pancreática β .

Particularmente, o composto da presente invenção é útil como secretagogo de insulina dependente do nível de glicose sanguínea com base na sua atividade agonista de receptor de GPR40. Isto é, diferente das sulfonilurías, o composto da presente invenção é útil como secretagogo de insulina que não causa hipoglicemia.

Além disso, o composto da presente invenção é útil como agentes para a profilaxia ou tratamento de doenças, tais como, diabetes, tolerância a glicose deteriorada, cetose, acidose, complicações diabéticas (por exemplo, neuropatia, neuropatia diabética, retinopatia diabética, macroangiopatia, gangrena diabética), edema macular, hiperlipidemia,

distúrbio genital, doença de pele, artropatia, osteopenia, arteriosclerose, doença trombótica, dispepsia, distúrbio de memória e aprendizado, depressão, depressão e mania, esquizofrenia, distúrbio de hiperatividade do déficit de atenção, distúrbio visual, distúrbio de apetência (por exemplo, hiperorexia),
5 obesidade, hipoglicemia, hipertensão, edema, resistência a insulina, diabetes instável, atrofia adiposa, alergia a insulina, insulinoma, lipotoxicidade, hiperinsulinemia, cânceres (por exemplo, câncer de mama), síndrome metabólica, doenças imune (por exemplo, imunodeficiência), doença inflamatória (por exemplo, enterite, artrite, alergia), esclerose múltipla,
10 falência aguda do rim e similares. Aqui, diabetes inclui diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional e diabetes de obeso. Além disso, hiperlipidemia inclui hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteinemia de hipo-elevada-densidade, hiperlipidemia pos-prandial e similares.

15 Para critérios diagnósticos do diabetes, Japan Diabetes Society relatou novos critérios diagnósticos em 1999.

De acordo com este relato, o diabetes é uma condição apresentando qualquer um de um nível de glicose sanguínea em jejum (concentração de glicose do plasma intravenoso) de não menos do que 126
20 mg/dl, um nível de 2h de teste de tolerância a glicose oral de 75 g (75 g OGTT) (concentração de glicose do plasma intravenoso) de não menos do que 200 mg/dl, e um nível de glicose sanguínea de não em jejum (concentração de glicose do plasma intravenoso) de não menos do que 200 mg/dl. Uma condição não se situando no diabetes acima mencionado e
25 diferente de “uma condição mostrando um nível de glicose sanguínea em jejum (concentração de glicose do plasma intravenoso) de menos do que 110 mg/dl ou um nível de 2h de teste de tolerância a glicose oral de 75 g (75 g OGTT) (concentração de glicose do plasma intravenoso) de menos do que 140 mg/dl” (tipo normal) é chamado um “tipo fronteira”.

Além disso, ADA (American Diabetes Association) e WHO relataram novos critérios diagnósticos do diabetes.

De acordo com estes relatos, a diabetes é uma condição apresentando um nível de glicose sanguínea em jejum (concentração de glicose do plasma intravenoso) de não menos do que 126 mg/dl ou um nível de 2h de teste de tolerância a glicose oral de 75 g (75 g OGTT) (concentração de glicose do plasma intravenoso) de não menos do que 200 mg/dl.

De acordo com os relatos acima mencionados da ADA e WHO, a tolerância a glicose deteriorada é uma condição mostrando um nível de 2h de teste de tolerância a glicose oral de 75 g (concentração de glicose do plasma intravenoso) de não menos do que 140 mg/dl e menos do que 200 mg/dl. De acordo com o relato da ADA, uma condição apresentando um nível de glicose sanguínea em jejum (concentração de glicose do plasma intravenoso) de não menos do que 110 mg/dl e menos do que 126 mg/dl é chamado IFG (glicose de jejum piorada). De acordo com o relato de WHO, o IFG (glicose de jejum deteriorada) significa uma condição apresentando um nível de glicose sanguínea em jejum (concentração de glicose do plasma intravenoso) de não menos do que 110 mg/dl e menos do que 126 mg/dl, e é chamado IFG (glicemia de jejum piorada).

O composto da presente invenção pode ser também usado como um agente para a profilaxia ou tratamento do diabetes, tipo fronteira, tolerância a glicose piorada, IFG (glicose de jejum piorada) e IFG (glicemia de jejum piorada), como determinado de acordo com os novos critérios diagnósticos acima mencionados. Além disso, o composto da presente invenção pode evitar o progresso do tipo fronteira, tolerância a glicose piorada, IFG (glicose de jejum piorada) ou IFG (glicemia de jejum piorada) em diabete.

O composto da presente invenção é também útil como um agente terapêutico para diabetes com insuficiência secundária de sulfoniluréia

e propicia um efeito de secreção da insulina e um efeito hipoglicêmico superiores para pacientes diabéticos, para quem os compostos de sulfoniluréia e secretagogos de insulina atuando em jejum deixam de prover um efeito de secreção da insulina e, portanto, deixam de prover um suficiente efeito hipoglicêmico.

Como o composto de sulfoniluréia aqui, um composto tendo um esqueleto de sulfoniluréia ou um seu derivativo (por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetoexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol e similares) pode ser mencionado.

Como o secretagogo de insulina atuando em jejum, um composto que promove a secreção de insulina da célula pancreática β da mesma maneira como um composto de sulfoniluréia, embora ele não tenha uma cadeia principal de sulfoniluréia, tal como os compostos de glinida (por exemplo, repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida ou um seu hidrato de sal de cálcio, etc.), e similares podem ser mencionados.

O composto da presente invenção apresenta baixa toxicidade e pode ser seguramente administrado oral ou parenteralmente (por exemplo, administração tópica, retal, intravenosa) na forma do composto da presente invenção quando é ou após ser misturado com um veículo farmacologicamente aceitável, para fornecer uma preparação farmacêutica, de acordo com um método por si conhecido, empregado para métodos de produção gerais para preparações farmacêuticas.

A forma de dosagem da preparação farmacêutica acima mencionada é, por exemplo, um agente oral, tais como tabletes (inclusive tabletes sublinguais e tabletes oralmente desintegráveis), cápsulas (inclusive de cápsulas e microcápsulas macias), grânulos, pós, trociscos, xaropes, emulsões, suspensões e similares; ou um agente parenteral, tais como injeções (por exemplo, injeções subcutâneas, injeções intravenosas, injeções

intramusculares, injeções intraperitoneais, infusões em gotas), agentes externos (por exemplo, preparações transdêrmicas, pomadas), supositórios (por exemplo, supositórios retais, supositórios vaginais), pelotas, preparações nasais, preparações pulmonares (inalações), preparações oftálmicas e similares.

Estas preparações podem ser preparações de liberação controlada (por exemplo, microcápsulas de liberação sustentada), tais como preparações de liberação imediata, preparações de liberação sustentada e similares.

O teor de composto da presente invenção em uma preparação farmacêutica é de cerca de 0,01 a cerca de 100 % em peso, em relação a toda a preparação. Embora a dose varie dependendo do indivíduo da administração, via de administração, doenças, condições e similares, por exemplo, o composto da presente invenção (como um ingrediente ativo) pode ser oralmente administrado a um paciente com diabetes (peso corporal em torno de 60 kg) em cerca de 0,01 a cerca de 30 mg/kg de peso corporal por dia, preferivelmente de cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/kg de peso corporal por dia, mais preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 20 mg/kg de peso corporal por dia, que pode ser fornecido de uma vez ou em porções diferentes por dia.

Como o veículo farmacologicamente aceitável acima mencionado, várias substâncias de veículo orgânico ou inorgânico convencionalmente usadas como um material de preparação podem ser mencionados. Por exemplo, excipiente, lubrificante, aglutinante e desintegrante para preparações sólidas; solvente, auxiliares de dissolução, agente de suspensão, agente de isotonicidade, tampão e agente mitigante para preparações líquidas e similares podem ser mencionados. Onde necessário, aditivos convencionais, tais como conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes adoçantes, agentes de adsorção, agentes umectantes e similares podem ser mencionados.

• Como o excipiente, por exemplo, lactose, sacarose, D-manitol, amido, amido de milho, celulose cristalina, ácido silícico anidro leve e similares podem ser mencionados.

5 Como o lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, sílica coloidal e similares podem ser mencionados.

Como o aglutinante, por exemplo, celulose cristalina, sacarose, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polivinilpirrolidona, amido, sacarose, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e similares podem ser mencionados.

10 Como o desintegrante, por exemplo, amido, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose cálcica, carboximetilamido sódico, L-hidroxipropilcelulose e similares podem ser mencionados.

15 Como o solvente, por exemplo, água para injeção, álcool, propileno glicol, macrogol, óleo de sésamo, óleo de milho, óleo de oliva, e similares podem ser mencionados.

Como os auxiliares de dissolução, por exemplo, polietileno glicol, propileno glicol, D-manitol, benzoato de benzila, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio e similares podem ser mencionados.

20 Como o agente de suspensão, por exemplo, tensoativos, tais como esteariltrietaolamina, lauril sulfato de sódio, lauril aminopropionato, lecitina, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, monoestearato de glicerol e similares; polímeros hidrofílicos, tais como polivinil álcool, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, 25 hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e similares podem ser mencionados.

Como o agente de isotonicidade, por exemplo, glicose, D-sorbitol, cloreto de sódio, glicerina, D-manitol e similares podem ser mencionados.

Como o tampão, por exemplo, tampões, tais como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos e similares podem ser mencionados.

Como o agente mitigante, por exemplo, álcool benzílico e similares podem ser mencionados.

5 Como o conservante, por exemplo, p-hidroxibenzoatos, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenílico, ácido deidroacético, ácido sórbico e similares podem ser mencionados.

Como o antioxidante, por exemplo, sulfitos, ácido ascórbico, α -tocoferol e similares podem ser mencionados.

10 Como o agente de coloração, por exemplo, pigmentos alcatroados comestíveis solúveis em água (por exemplo, cores de alimentos, tais como Food Color Red Nos. 2 e 3, Food Color Yellow Nos 4 e 5, Food Color Blue Nos. 1 e 2 e similares), pigmentos carmesins insolúveis em água (por exemplo, sal de alumínio do pigmento alcatroado comestível solúvel em
15 água e similares), pigmentos naturais (por exemplo, β -caroteno, clorofila, óxido de ferro vermelho, etc.) e similares podem ser mencionados.

Como o agente adoçante, por exemplo, sacarina sódica glicirrizinato dipotássico, aspartame, estévia e similares podem ser mencionados.

20 Além disso, o composto da presente invenção pode ser usado em combinação com outras drogas, que não o composto da presente invenção.

Como as drogas que podem ser usadas em combinação com o composto da presente invenção (a seguir as vezes abreviado como uma droga concomitante), por exemplo, outros agentes terapêuticos para diabetes,
25 agentes terapêuticos para complicações diabéticas, agentes terapêuticos para hiperlipidemia, agentes antiipertensivos, agentes antiobesidade, diuréticos, agentes quimioterapêuticos, agentes imunoterapêuticos, agentes antiinflamatórios, agentes antitrombóticos, agentes terapêuticos para osteoporose, vitaminas, agentes de antidemência, agentes terapêuticos para

polaquiúria ou incontinência urinária, agentes terapêuticos para disúria e similares podem ser mencionados. Especificamente, os seguintes agentes podem ser mencionados.

Exemplos dos outros agentes terapêuticos para diabetes incluem preparações de insulina (por exemplo, preparações de insulina animal extraída de pâncreas de bovino ou suíno; preparações de insulina humana geneticamente sintetizada usando-se *Escherichia coli* ou levedura; insulina de zinco; insulina de protamina zinco; fragmento ou derivativo de insulina (por exemplo, INS-1), preparação de insulina oral), moduladores da função PPAR (por exemplo, pioglitazona ou um sal do mesmo (preferivelmente, cloridreto), rosiglitazona ou um sal do mesmo (preferivelmente maleato), Reglixano, Netoglitazona, FK-614, Rivoglitazona, compostos descritos no WO01/38325, Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar, ONO-5816, Edaglitazona, LM-4156, Metaglidasen (MBX-102), Naveglitazar, MX-6054, LY-510929, Balaglitazona, T-131 ou um sal do mesmo, THR-0921), inibidores de α -glicosidase (por exemplo, voglibose, acarbose, miglitol, emiglitato), biguanidas (por exemplo, fenformina, metformina, buformina ou um sal do mesmo (por exemplo, cloridreto, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfoniluréia (por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetoexamida, gliclopiramida, glimepirida), repaglinida, senaglinida, mitiglinida ou seu hidrato de sal de cálcio, nateglinida], agonistas do receptor de GLP-1 [por exemplo, GLP-1, agente de GLP-1 MR, NN-2211, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], inibidores de dipeptidil peptidase IV (por exemplo, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, P93/01, NVP-DPP-728, Vildagliptina, Saxagliptina, T-6666, sitagliptina, TS-021, alogliptina ou um sal do mesmo (preferivelmente benzoato), 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-diidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil] metil]-4-fluorobenzonitrila ou um sal do mesmo (preferivelmente succinato), 2-[2-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-5-

fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrila ou um sal do mesmo (preferivelmente tartarato)), agonistas β^3 (por exemplo, AJ-9677), agonistas de amilina (por exemplo, prantilida), inibidores de fosfotirosina fosfatase (por exemplo, vanadato de sódio), inibidores de gliconeogênese (por exemplo, 5 inibidores de glicogênio fosforilase, inibidores de glicose-6-fosfatase, antagonistas de glucagon), inibidores de SGLT (cotransportador de sódio-glicose) (por exemplo, T-1095), inibidores de 11β -hidroxisteróide desidrogenase (por exemplo, BVT-3498), adiponectina ou seus agonistas, inibidores de IKK (por exemplo, AS-2868), drogas de melhoria da resistência 10 a leptina, agonistas do receptor de somatostatina (compostos descritos no WO01/25228, WO03/42204, WO98/44921, WO98/45285, WO99/22735), ativadores de glicoquinase (por exemplo, RO-4389620, PSN-010), GIP (peptídeo insulínico dependente de glicose), PACAP (polipeptídeo ativador da adenilato ciclase pituitária), agonista de GPR119 (por exemplo, 15 PSN119-1) e similares.

Exemplos de agentes terapêuticos para complicações diabéticas incluem os inibidores de aldose redutase (por exemplo, Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Fidarestat, Minalrestat, ranirestat, CT- 112), fatores neurotróficos e o aumento de drogas dos mesmos (por exemplo, 20 NGF, NT-3, BDNF, promotores de produção-secreção de neurotrofina descritos em WO01/14372 (por exemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazol)-5-[3-(2-metilfenóxi) propil]oxazol)), inibidores da proteína quinase C (PKC) (por exemplo, ruboxistaurin mesilato), inibidores de AGE (por exemplo, ALT-945, pimagedina, piratoxantina, brometo de N-fenaciltiazólio 25 (ALT-766), EXO-226, ALT-711, Piridorina, Piridoxamina), purificadores de oxigênio ativo (por exemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrais (por exemplo, tiapurida), agonistas do receptor de somatostatina (por exemplo, BIM23190), inibidores de quinase-1 reguladora do sinal da apoptose (ASK-I) e similares.

Exemplos de agentes terapêuticos para hiperlipidemia incluem os inibidores de HMG-CoA redutase (por exemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina ou um sal do mesmo (por exemplo, sal de sódio, sal de cálcio)),

5 inibidores de esceleno sintase (por exemplo, compostos descritos no WO97/10224, tais como ácido N-[[[(3R, 5S)-1-(3-acetóxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetraidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil] piperidina-4-acético), compostos de fibrato (por exemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), antioxidantes (por exemplo,

10 ácido lipóico, probucol), inibidores de ACAT (por exemplo, Avasimibe, Eflucimibe, Pactimibe), resinas trocadoras de ânion (por exemplo, colestiramina), probucol, drogas de ácido nicotínico (por exemplo, nicomol, niceritrol), etil icosapentato, esteróis de plantas (por exemplo, soisterol, γ -orizanol) e similares.

15 Exemplos dos agentes antiipertensivos incluem os inibidores da enzima conversora da angiotensina (por exemplo, captoprila, enalaprila, delaprila), antagonistas de angiotensina II (por exemplo, losartano, candesartano cilexetila, eprosartano, valsartano, telmisartano, irbesartano, olmesartano medoxomila, tasesartano, ácido 1-[[[2'-(2,5-diidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etóxi-1H-benzimidazol-7-

20 carboxílico), bloqueadores do canal de cálcio (por exemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina), abridores do canal de potássio (por exemplo, levcromacalim, L-27152, AL0671, NIP-121), clonidina e similares.

25 Exemplos dos agentes antiobesidade incluem agentes antiobesidade agindo no sistema nervoso central (por exemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonista do receptor de MCH (por exemplo, SB-568849; SNAP- 7941; compostos

descritos no WO01/82925 e WO01/87834); antagonistas de neuropeptídeo Y (por exemplo, CP-422935); antagonistas do receptor de canabinóide (por exemplo, SR-141716, SR-147778); antagonistas de ghrelin; inibidores de 11 β -hidroxisteróide desidrogenase (por exemplo, BVT-3498)), inibidores da lipase pancreática (por exemplo, orlistat, cetilistat (ATL-962)), agonistas de β^3 (por exemplo, AJ-9677), anorexiantes de peptídeos (por exemplo, leptin, CNTF (Ciliary Neurotropic Factor)), agonistas de colecistocinin (por exemplo, lintitript, FPL-15849), repressivo da alimentação (por exemplo, P-57), inibidores de ACC2 (por exemplo, CP-640186) e similares.

Exemplos de diuréticos incluem derivativos de xantina (por exemplo, salicilato de sódio e teobromo, salicilato de cálcio e teobromo), preparações de tiazida (por exemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, benzilidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparações de antialdosterona (por exemplo, espironolactona, triamtereno), inibidores de carbonato desidratase (por exemplo, acetazolamida), preparações de clorobenzenossulfonamida (por exemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida e similares.

Exemplos de agentes quimioterapêuticos incluem agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (por exemplo, metotrexato, 5-fluorouracila), antibióticos antitumor (por exemplo, mitomicin, adriamicin), agentes antitumor derivados de plantas (por exemplo, vincristina, vindesina, Taxol), cisplatina, carboplatina, etoposida e similares. Destes, Furtulon ou NeoFurtulon, que são derivativos de 5-fluorouracila, e similares são preferíveis.

Exemplos de agentes imunoterapêuticos incluem microorganismos ou componentes bacterianos (por exemplo, derivativos de muramil dipeptídeo, Picibanila), polissacarídeos tendo atividade potenciadora da imunidade (por exemplo, lentinan, esquizofilan, crestina), citocinas obtidas

por técnicas de engenharia genética (por exemplo, interferon, interleucina (IL)), fatores de estimulação da colônia (por exemplo, fator de estimulação da colônia de granulócito, eritropoietina) e similares. Destes, interleucinas, tais como IL-1, IL-2, IL-12 e similares são preferíveis.

5 Exemplos de agentes antiinflamatórios incluem os agentes antiinflamatórios não-esteróides, tais como aspirina, acetaminofeno, indometacina e similares.

10 Exemplos de agentes antitrombóticos incluem heparinas (por exemplo, heparina sódica, heparina cálcica, dalteparin sódico), warfarina (por exemplo, warfarina de potássio), drogas anti-trombina (por exemplo, argatroban), agentes trombolíticos (por exemplo, uroquinase, tisoquinase, alteplase, nateplase, monteplase, pamiteplase), inibidores da agregação de plaquetas (por exemplo, cloridreto de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etila, beraprost sódico, cloridreto de sarpogrelato) e similares.

15 Exemplos de agentes terapêuticos para osteoporose incluem alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina salmon, estriol, ipriflavona, pamidronato dissódico, hidrato de alendronato sódico, incadronato dissódico, risedronato dissódico e similares.

20 Exemplos de vitaminas incluem a vitamina B₁, vitamina B₁₂ e similares.

Exemplos de agentes antidemência incluem tacrina, donepezila, rivastigmina, galantamina e similares.

25 Exemplos de agentes terapêuticos para poliaquiúria ou incontinência urinária incluem cloridreto de flavoxato, cloridreto de oxibutinina, cloridreto de propiverina e similares.

Exemplos de agentes terapêuticos para disúria incluem inibidores de acetilcolina esterase (por exemplo, distigmina) e similares.

Além disso, drogas tendo uma estabilizada ação de melhoria da caquexia em modelos animais e situações clínicas, tais como inibidores de

ciclooxigenase (por exemplo, indometacina), derivados de progesterona (por exemplo, megestrol acetato), glicosteróides (por exemplo, dexametasona), agentes de metoclopramida, agentes de tetraidrocanabinol, agentes de melhoria do metabolismo da gordura (por exemplo, ácido eicosapentanóico),
5 hormônios do crescimento, IGF-1 anticorpos para fatores indutores de caquexia, tais como TNF- α LIF, IL-6, oncostatinaa M e similares podem ser usados em combinação com o composto da presente invenção.

Além disso, inibidores de glicosilação (por exemplo, ALT-711), drogas promotoras da regeneração do nervo (por exemplo, Y-128, VX853, prosaptídeo), antidepressores (por exemplo, desipramina, amitriptilina, imipramina), antiepilépticos (por exemplo, lamotrigina, Trileptal, Keppra, Zonegran, Pregabalin, Harkoserida, carbamazepina), agentes antiarrítmicos (por exemplo, mexiletina), ligandos do receptor de acetilcolina (por exemplo, ABT-594), antagonistas do receptor de endotelina
10 (por exemplo, ABT-627), inibidores da absorção de monoamina (por exemplo, tramadol), analgésicos de narcóticos (por exemplo, morfina), agonistas do receptor de GABA (por exemplo, gabapentina, agente de gabapentina MR), agonistas do receptor α_2 (por exemplo, clonidina), analgésicos locais (por exemplo, capsaicina), drogas antiansiedade (por exemplo, benzotiazepinas), inibidores da fosfodiesterase (por exemplo, sildenafil), agonistas do receptor de dopamina (por exemplo, apomorfina), midazolam, Cetoconazol e similares podem também ser usados em
20 combinação com o composto da presente invenção.

A droga combinada é preferivelmente uma preparação de
25 insulina, um modulador da função de PPAR (preferivelmente pioglitazona ou seu cloridreto), um inibidor de α -glicosidase (preferivelmente voglibose), uma biguanida (preferivelmente metformina ou seu cloridreto), uma sulfoniluréia (preferivelmente glibenclamida, glimepirida), mitiglinida ou seu hidrato de sal de cálcio, nateglinida, um inibidor de dipeptidil peptidase IV (preferivelmente

alogliptina ou seu benzoato, 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-diidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrila ou seu succinato, 2-[2-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrila ou seu tartarato) e similares.

5 Combinando-se o composto da presente invenção com uma droga concomitante, efeitos superiores, tais como

(1)dose diminuída do composto da presente invenção ou uma droga concomitante quando comparado a administração única do composto da presente invenção ou uma droga concomitante,

10 (2)possível fixação de um longo período de tratamento, selecionando-se uma droga concomitante tendo ação e mecanismo diferentes daqueles do composto da presente invenção,

(3)possível planejamento de um efeito de tratamento sustentado, selecionando-se uma droga concomitante tendo ação e mecanismo diferentes daqueles do composto da presente invenção,

15 (4)um efeito sinérgico permitido por um uso combinado do composto da presente invenção e uma droga concomitante, e similares podem ser obtidos.

Quando o composto da presente invenção e uma droga
20 concomitante são usados em combinação, o tempo de administração do composto da presente invenção e a droga concomitante não são restringidos, e o composto da presente invenção e a droga concomitante podem ser administrados simultaneamente, ou podem ser administrados em tempos escalonados, em um indivíduo da administração. A dosagem da droga
25 concomitante pode ser determinada de acordo com a dose clinicamente usada e pode ser apropriadamente selecionada, dependendo do indivíduo da administração, via de administração, doença, combinação e similares.

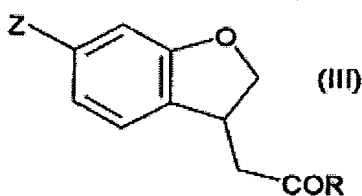
Como modo de administração do composto da presente invenção e a droga concomitante, os seguintes métodos podem ser

mencionados: (1) O composto da presente invenção e a droga concomitante são simultaneamente formulados para fornecer uma única preparação que é administrada. (2) O composto da presente invenção e a droga concomitante são separadamente formulados para fornecer duas espécies de preparações que são administradas simultaneamente pela mesma via de administração. (3) O composto da presente invenção e a droga concomitante são separadamente formulados para fornecer duas espécies de preparações que são administradas pela mesma via de administração em tempos escalonados. (4) O composto da presente invenção e a droga concomitante são separadamente formulados para fornecer duas espécies de preparações que são administradas simultaneamente pelas diferentes vias de administração. (5) O composto da presente invenção e a droga concomitante são separadamente formulados para fornecer duas espécies de preparações que são administradas pelas diferentes vias de administração em tempos escalonados (por exemplo, o composto da presente invenção e a droga concomitante são administrados nesta ordem, ou em ordem inversa), e similares.

A presente invenção também refere-se ao ácido (6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)acético, que é um composto útil como um material de partida, para produzir o composto da presente invenção ou um sal do mesmo.

O composto pode ser produzido, por exemplo, de acordo com o método descrito no Exemplo 17 abaixo mencionado. O composto pode ser um racemato ou uma forma opticamente ativa. Como um sal do composto, aqueles similares ao sal do composto (I) podem ser mencionados, com preferência dada a um sal metálico.

Além disso, a presente invenção fornece um método de produção de uma forma opticamente ativa de um composto representado pela fórmula (III):

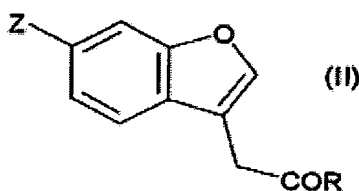


em que

Z é um átomo de halogênio ou um grupo hidróxi opticamente substituído; e

R é um grupo hidróxi opticamente substituído,

5 ou um sal do mesmo, que compreende submeter um composto representado pela fórmula (II):



em que cada símbolo é como definido acima,

ou um sal do mesmo a uma reação de redução assimétrica.

10 Aqui, Z é preferivelmente um grupo hidróxi ou um grupo C₁₋₆ alcóxi, mais preferivelmente um grupo hidróxi.

R é preferivelmente um grupo hidróxi ou um grupo C₁₋₆ alcóxi, mais preferivelmente um grupo hidróxi.

15 Como sais do composto (II) e composto (III), aqueles similares ao sal do composto (I) podem ser mencionados, com preferência dada a um sal metálico, respectivamente.

Exemplos

20 A presente invenção é ainda explicada em detalhes com referência aos seguintes Exemplos de Referência, Exemplos, Exemplos de Formulação e Exemplo Experimental, que são meros exemplos de trabalho, não sendo interpretados como limitativos e podem trocados sem afastar-se do escopo da presente invenção.

O termo “temperatura ambiente” nos seguintes Exemplos de

Referência e Exemplos indica a faixa geralmente de cerca de 10 °C a cerca de 35 °C. O produto químico é um produto de isolamento (mol/% em mol) ou foi obtido por cromatografia líquida de alto desempenho. A pureza óptica (produto assimétrico) das formas opticamente ativas, foi avaliada de acordo com o excesso enantiomérico (% e.e.). O excesso enantiomérico foi determinado pela seguinte fórmula:

$$\text{Excesso enantiomérico (\% e.e.)} = 100 \times [(R) - (S)] / [(R) + (S)]$$

ou $100 \times [(S) - (R)] / [(R) + (S)]$

em que (R) e (S) são cada um uma área de cada enantiômero na cromatografia líquida de alto desempenho.

O solvente usado para cromatografia é em % em volume e o outro “%” é em % em peso.

Próton OH, próton NH etc. que não puderam ser confirmados devido ao largo pico por espectro de RMN protônica não são incluídos nos dados.

Os outros símbolos usados aqui significam o seguinte:

s: singleto

d: duplete

t: tripleto

q: quarteto

m: multiplete

br: amplo

J: constante de acoplamento

Hz: Hertz

CDCl₃: clorofórmio deuteriado

DMSO-d₆: dimetil sulfóxido deuteriado

¹H RMN: ressonância magnética nuclear protônica

(R,R)-Me-BPE: (+)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-

dimetilfosforano)etano

(S,S)-Et-FerroTANO: (-)-1,1'-bis((2S,4S)-2,4-dietil fosfotano)ferroceno

Nos seguintes Exemplos de Referência e Exemplos, o ponto de fusão, espectro de massa (MS) e espectro de ressonância magnética nuclear (RMN) foram medidos sob as seguintes condições.

Ferramentas de medição do ponto de fusão: aparelho de medição do ponto de microfusão Yanagimoto, ou aparelho de medição do ponto de fusão Buchi, tipo B-545, foram usados.

Ferramentas de medição MS: Método de Ionização de plataforma II, Waters Corporation ZMD, Waters Corporation ZQ2000 ou Micromass Ltd.: Ionização de Pulverização Eletrônica (ESI) ou Ionização Química de Pressão Atmosférica (APCI). Exceto se especificamente indicado, ESI foi empregado.

Ferramentas de medição de RMN: Varian Inc. Varian Gemini 200 (200 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz), Bruker BioSpin Corp. AVANCE 300, JEOL JNM-AL400.

Nos Exemplos de Referência e Exemplos, a purificação por HPLC preparativa foi realizada sob as seguintes condições:

Ferramentas de HPLC preparativa: Gilson, Inc., Sistema de purificação de elevada produtividade.

coluna: YMC Combiprep ODS-A S-5 μm , 20 X 50 mm

solvente:

Solução A; 0,1 % de água contendo ácido trifluoroacético,

Solução B; 0,1 % de acetonitrila contendo ácido trifluoroacético

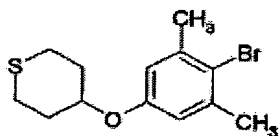
ciclo gradiente A: 0,00 min (Solução A/Solução B = 90/10), 1,20 min (Solução A/Solução B = 90/10), 4,75 min (Solução A/Solução B = 0/100), 7,30 min (Solução A/Solução B = 0/100), 7,40 min (Solução A/Solução B = 90/10), 7,50 min (Solução A/Solução B = 90/10).

ciclo gradiente B: 0,00 min (Solução A/Solução B = 95/5), 1,00 min (Solução A/Solução B = 95/5), 5,20 min (Solução A/Solução B = 5/95), 6,40 min (Solução A/Solução B = 5/95), 6,50 min (Solução A/Solução B = 95/5), 6,60 min (Solução A/Solução B = 95/5).

5 vazão: 25 ml/min, método de detecção: UV 220 nm

Nos Exemplos, o valor numérico nos parênteses do “tempo de retenção” das condições da cromatografia líquida de alto desempenho, mostram a relação de cada isômero óptico produzido em uma mistura de isômeros ópticos.

10 **Exemplo de Referência 1** 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenóxi)tetraidro-2H-tioirano

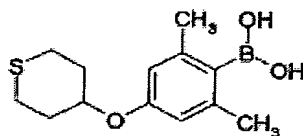


Em uma solução de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (0,201 g, 1,00 mmol), tetraidro-2H-tiopiran-4-ol (0,130 g, 1,10 mmol) e trifetilfosfina (0,341 g, 1,30 mmol) em tetraidrofurano (5 mL), foi adicionado dietil azodicarboxilato (40 % de solução em tolueno, 0,591 mL, 1,30 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. Tetraidro-2H-tiopiran-4-ol (0,0591 g, 0,500 mmol), trifetilfosfina (0,157 g, 0,600 mmol) e dietil azodicarboxilato (40% de solução em tolueno, 0,272 mL, 0,600 mmol) foram adicionados, e a mistura foi ainda agitada por 1,5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 0:100 – 20:80), para fornecer o composto do título (0,261 g, 86 % de rendimento) como cristais incolores.

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,93-2,07 (2H, m), 2,10-2,23(2H, m), 2,37(6H, s), 2,49-2,61(2H, m), 2,85-2,98 (2H, m), 4,26-4,35 (1H, m), 6,65(2H, s),

Exemplo de Referência 2 ácido [2,6-dimetil-4-(tetraidro-2H-tiopiran-4-ilóxi)

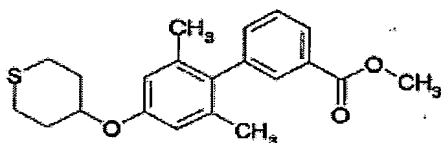
fenil]borônico



Em uma solução de 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenóxi)tetraidro-
 2H-tiopirano (3,01 g, 10,0 mmol) em tetraidrofurano (50 mL), solução de n-
 butillítio hexano foi adicionada em gotas (1,6 M, 6,57 mL, 10,5 mmol) a -78
 5 °C, e a mistura de reação foi agitada por 1,5 h na mesma temperatura.
 Triisopropil borato (6,92 mL, 30,0 mmol) foi adicionado, e a mistura foi
 agitada durante a noite, durante a qual a mistura foi permitida aquecer à
 temperatura ambiente. A mistura de reação foi esfriada com gelo, ácido
 clorídrico 2 M (50 mL) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 2,5 h. A
 10 camada aquosa e a camada orgânica foram separadas e a camada orgânica foi
 lavada com salmoura saturada e carbonato hidrogenado de sódio aquoso
 saturado, enquanto simultaneamente ajustando a neutro. A camada orgânica
 foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão
 reduzida. O resíduo foi lavado com hexano fresco, para fornecer o composto
 15 do título (1,89 g, 71 % de rendimento) como cristais incolores.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,90-2,06 (2H, m), 2,09-2,23(2H, m),
 2,35(6H, s), 2,48-2,62(2H, m), 2,83-2,98 (2H, m), 4,28-4,40 (1H, m), 6,51
 (2H, s), 6,59(2H, s) .

Exemplo de Referência 3 metil 2',6'-dimetil-4'-(tetraidro-2H-tiopiran-4-
 20 ilóxi)bifenil-3-carboxilato

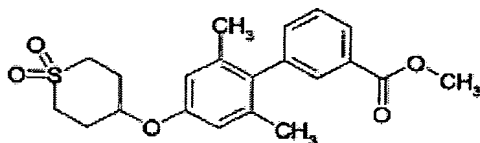


Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 6, o
 composto do título foi obtido como cristais incolores do ácido [2,6- dimetil-4-
 (tetraidro-2H-tiopirano-4-ilóxi)fenil]borônico e 3-bromobenzoato de metila.

86% de rendimento.

ponto de fusão 69-71°C.

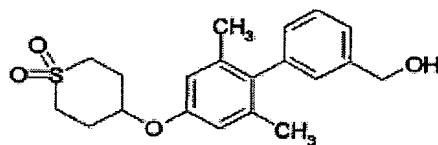
Exemplo de Referência 4 metil 4'-[(1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il) óxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato



5 Em uma solução de 2',6'-dimetil-4'-(tetraidro-2H-tiopiran-4-ilóxi)bifenil-3-carboxilato (1,56 g, 4,38 mmol) em acetato de etila (20 mL), foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico (65%, 2,44 g, 9,20 mmol) sob esfriamento com gelo, e a mistura foi agitada por 16 h, durante a qual a
 10 mistura foi permitida aquecer gradualmente à temperatura ambiente. Acetato de etila foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi lavada com uma mistura de carbonato hidrogenado de sódio aquoso saturado e solução de tiosulfato de sódio, em seguida lavada com salmoura saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi
 15 recristalizado de acetato de etila-hexano, para fornecer o composto do título (1,45 g, 85 % de rendimento) como cristais incolores.

ponto de fusão 180 °C.

Exemplo de Referência 5 {4'-[(1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il) óxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metanol

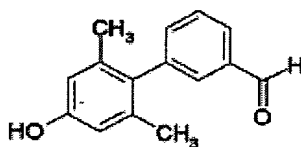


20 Em uma solução de 4'-[(1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)óxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato (0,128 g, 0,33 mmol) em tetraidrofurano (2 mL), foi adicionado hidreto de alumínio lítio (80%, 15,7 mg, 0,33 mmol) em pequenas porções sob esfriamento com gelo, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 1,5 h. Hidrato de sulfato de sódio 10

(0,106 g, 0,33 mmol) foi adicionado em pequenas porções à mistura de reação e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A substância insolúvel foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para fornecer o composto do título (0,111 g, 93 % de rendimento) como um pó amorfo incolor.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,76(1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 2,00(6H, s), 2,29-2,44(2H, m), 2,44-2,58 (2H, m), 2,87-3,02 (2H, m), 3,37-3,53 (2H, m), 4,63-4,70 (1H, m), 4,74(2H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 6,68(2H, s), 7,05(1H, dt, $J=7,4, 1,5\text{Hz}$), 7,12(1H, s), 7,31-7,38 (1H, m), 7,42 (1H, t, $J=7,4\text{Hz}$).

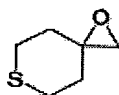
10 **Exemplo de Referência 6** 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído



4-Bromo-3,5-dimetilfenol (10,3 g, 51,0 mmol) e ácido (3-formilfenil)borônico (7,67 g, 51,2 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de solução de carbonato de sódio aquoso 1M (150 mL), etanol (50 mL) e tolueno (150 mL). Após substituição do argônio, tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (2,95 g, 2,55 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 24 h sob atmosfera de argônio. A mistura de reação foi permitida esfriar e água foi adicionada. A mistura foi diluída com acetato de etila e a substância insolúvel foi filtrada através de celite. A camada orgânica do filtrado foi lavada com salmoura saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 10:90 – 40:60), para fornecer o composto do título (9,53 g, 83 % de rendimento) como cristais amarelo pálido.

MS m/z 227 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

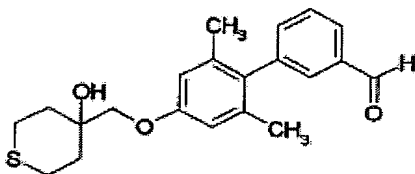
25 **Exemplo de Referência 7** 1-oxa-6-tiaspiro[2,5]octano



A uma suspensão de iodeto de trimetilsulfoxônio (37,1 g, 165,1 mmol) em dimetilsulfóxido (120 mL), foi lentamente adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo, 6,10 g, 152,4 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 1 h sob atmosfera de nitrogênio. Uma solução de tetraidro-4H-tiopiran-4-ona (14,8 g, 127,0 mmol) em dimetilsulfóxido (60 mL) foi adicionada em gotas durante 20 minutos à mistura de reação, e a solução de reação foi agitada à temperatura ambiente por 14 h. A mistura foi diluída com água e extraída com dietil éter. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi deixado repousar à temperatura ambiente, e os cristais precipitados foram lavados com uma quantidade pequena de hexano e secados, para fornecer o composto do título (8,22 g, 50 % de rendimento) como agulhas.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,69-1,82 (2H, m), 1,93-2,09 (2H, m), 2,56- 2,73(4H, m), 2,85-3,01 (2H, m).

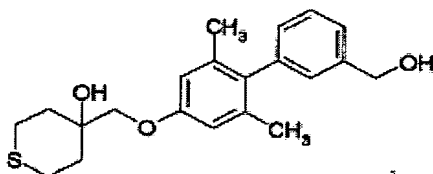
Exemplo de Referência 8 4'-[(4-hidroxitetraidro-2H-tiopiran-4-il) metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído



Em uma solução de 1-oxa-6-tiaspiro[2,5]octano (6,33 g, 48,6 mmol) e 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (10,0 g, 44,2 mmol) em N,N-dimetilformamida (150 mL), foi adicionado carbonato de potássio (6,11 g, 44,2 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 100 °C por 12 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi neutralizado com ácido clorídrico 1 M e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi secado sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado de éter diisopropila, para fornecer o composto do título (12,3 g, 78 % de rendimento) como cristais incolores.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,77-1,91(2H, m), 2,00(6H, s), 2,06-2,16(2H, m), 2,19(1H, s), 2,42-2,53 (2H, m), 3,04-3,18(2H, m), 3,81(2H, s), 6,69(2H, s), 7,41(1H, dt, $J=7,5, 1,5\text{Hz}$), 7,59(1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 7,66 (1H, t, $J=1,5\text{Hz}$), 7,87 (1H, dt, $J=1,5, 1,5\text{Hz}$), 10,05 (1H, s).

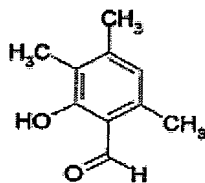
5 **Exemplo de Referência 9** 4-([3'-(hidroximetil)-2,6-dimetilbifenil-4-il]oxi)metil)tetraidro-2H-tiopiran-4-ol



Em uma solução de 4'-[(4-hidroxitetraidro-2H-tiopiran-4-il)metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (2,12 g, 5,95 mmol) em um solvente misturado de tetraidrofurano (8 mL) e metanol (4 mL), foi adicionado boroidreto de sódio (0,225 g, 5,95 mmol) sob esfriamento com gelo, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, solução aquosa de cloreto de amônio foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida, para fornecer o composto do título (1,87 g, 88 % de rendimento) como cristais incolores.

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,70 (1H, t, $J=5,8\text{Hz}$), 1,76-1,90 (2H, m), 2,01(6H, s), 2,05-2,16(2H, m), 2,20(1H, s), 2,40-2,53(2H, m), 3,03-3,18(2H, m), 3,80 (2H, s), 4,73 (2H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 6,67(2H, s), 7,02-7,09(1H, m), 20 7,12(1H, s), 7,31-7,37 (1H, m), 7,41(1H, t, $J=7,4\text{Hz}$).

Exemplo de Referência 10 2-hidróxi-3,4,6-trimetilbenzaldeído

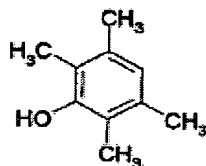


Uma solução de 2,3,5-trimetilfenol (13,6 g, 100 mmol)

em diclorometano (20 mL), foi esfriada com gelo, tetracloreto de titânio (41,7 g, 220 mmol) foi adicionado em gotas durante 0,5 h sob atmosfera de nitrogênio e a mistura de reação foi agitada por 1 h. Diclorometil metil éter (11,5 g, 100 mmol) foi adicionado em gotas e a mistura foi ainda agitada por 5 6 h. A mistura de reação foi tratada com solução de cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com diclorometano. O extrato foi lavado sucessivamente com ácido clorídrico diluído, carbonato hidrogenado de sódio aquoso saturado e salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de 10 gel de sílica (acetato de etila:hexano = 5:95 - 50:50), para fornecer o composto do título (6,58 g, 40% de rendimento) como cristais marrom pálido.

MS m/z 165 (M + H)⁺.

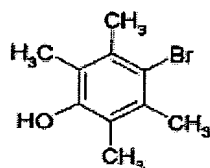
Exemplo de Referência 11 2,3,5,6-tetrametilfenol



2-Hidróxi-3,4,6-trimetilbenzaldeído (6,58 g, 40,1 mmol) foi 15 dissolvido em metanol (120 mL), 10% de carbono-paládio (50% de produto contendo água, 1,0 g) foi adicionado sob atmosfera de hidrogênio (pressão de balão), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 22 h. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de metanol, para fornecer o composto do 20 título (0,73 g, 12 % de rendimento) como cristais incolores. A solução mãe foi concentrada sob pressão reduzida, para fornecer a segunda cultura (5,10 g, 85% de rendimento).

MS m/z 151 (M + H)⁺.

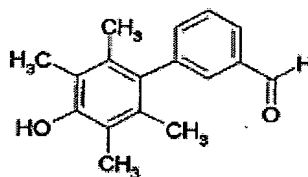
Exemplo de Referência 12 4-bromo-2,3,5,6-tetrametilfenol



A uma suspensão de 2,3,5,6-tetrametilfenol (5,10 g, 34,0 mmol) em ácido acético (90 ml), foi adicionado em gotas uma solução de bromo (1,98 mL, 38,6 mmol) em ácido acético (30 mL) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado sucessivamente com solução de tiosulfato de sódio aquoso e salmoura saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O cristais precipitados foram lavados com éter de petróleo, para fornecer o composto do título (5,10 g, 66 % de rendimento) como cristais amarelo pálido. A solução mãe foi concentrada sob pressão reduzida e lavada com éter de petróleo, para fornecer a segunda cultura (1,38 g, 18 % de rendimento).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,23(6H, s), 2,40(6H, s), 4,59(1H, s).

Exemplo de Referência 13 4'-hidroxi-2',3',5',6'-tetrametilbifenil-3-carbaldeído

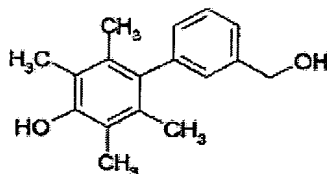


Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 6, o composto do título foi obtido como cristais incolores de 4-bromo-2,3,5,6-tetrametilfenol e ácido (3-formilfenil)borônico.

79 % de rendimento.

20 MS m/z 255 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

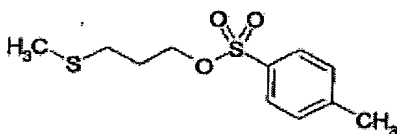
Exemplo de Referência 14 3'-(hidroximetil)-2,3,5,6-tetrametilbifenil-4-ol



Uma solução de 4'-hidroxi-2',3',5',6'-tetrametilbifenil-3-carbaldeído (2,03 g, 8,00 mmol) em um solvente misturado de metanol (10 mL) e tetraidrofurano (20 mL), foi esfriada com gelo. Boroidreto de sódio (90%, 0,336 g, 8,00 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi tratada com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de heptano-etila, para fornecer o composto do título (1,90 g, 93 % de rendimento) como cristais incolores.

ponto de fusão 152-153 °C.

Exemplo de Referência 15 3-(metiltio)propil4-metilbenzenosulfonato

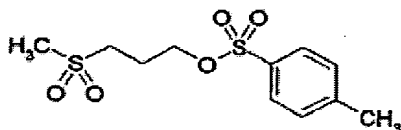


Uma solução de 3-(metiltio)-1-propanol (5,30 g, 50,0 mmol), trietilamina (10,5 mL, 75,0 mmol) e N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexanodiamina (0,861 g, 5,00 mmol) em tolueno (50 mL), foi esfriada com gelo, e uma solução de cloreto de p-toluenossulfonila (14,3 g, 75,0 mmol) em tolueno (50 mL) foi adicionada em gotas sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da adição em gotas, a mistura foi agitada por 3 h, durante o que a mistura foi permitida aquecer à temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 10:90 – 40:60), para fornecer o composto

do título (12,2 g, 94 % de rendimento) como um óleo incolor.

MS m/z 261 (M + H)⁺.

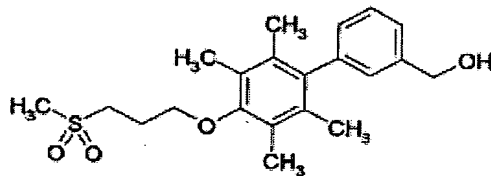
Exemplo de Referência 16 3-(metilsulfonyl)propil 4-metilbenzenossulfonato



Em uma solução de 3-(metiltio)propil 4-
 5 metilbenzenossulfonato (12,2 g, 46,9 mmol) em metanol (250 mL), foi
 adicionada em gotas uma solução de peroxissulfato de potássio (nome
 comercial: OXONE, 57,7 g, 93,8 mmol) em água (250 mL) sob esfriamento
 com gelo. Após o término da adição em gotas, a mistura foi agitada por 20 h,
 durante o que a mistura foi permitida aquecer gradualmente à temperatura
 10 ambiente. Metanol foi evaporado sob pressão reduzida, e a mistura foi diluída
 com água, e o material orgânico foi extraído com acetato de etila. O extrato
 foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de sódio anidro e
 concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram lavados com
 acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (13,1 g, 96 % de
 15 rendimento) como cristais incolores.

MS m/z 293 (M + H)⁺.

Exemplo de Referência 17 {2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metanol

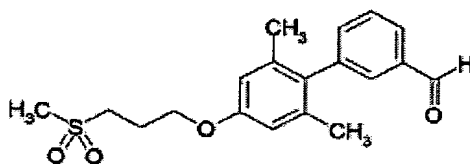


Em uma solução de 3'-(hidroximetil)-2,3,5,6-tetrametilbifenil-
 20 4-ol (0,616 g, 2,40 mmol) e 3-(metilsulfonyl)propil 4-metilbenzenossulfonato
 (1,05 g, 3,60 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL), foi adicionado
 carbonato de potássio (0,597 g, 4,32 mmol) e a mistura foi agitada a 90 °C por
 12 h sob atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada à mistura de reação e a

mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução aquosa de hidróxido de sódio 1M e salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 40:60 – 80:20), e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (0,577 g, 85 % de rendimento) como cristais incolores.

ponto de fusão 132-134 °C

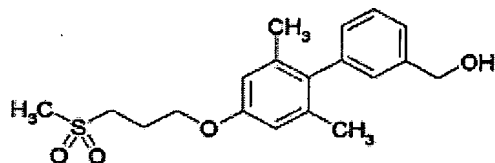
Exemplo de Referência 18 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi] bifenil-3-carbaldeído



Em uma solução de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (2,26 g, 10,0 mmol) e 3-(metilsulfonyl)propil 4-metilbenzenosulfonato (3,51 g, 12,0 mmol) em N,N- dimetilformamida (20 mL), foi adicionado carbonato de potássio (1,80 g, 13,0 mmol) e a mistura foi agitada a 90 °C por 24 h sob atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução aquosa de hidróxido de sódio e salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 40:60 – 80:20), e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (2,68 g, 77 % de rendimento) como cristais incolores.

MS m/z 347 (M + H)⁺.

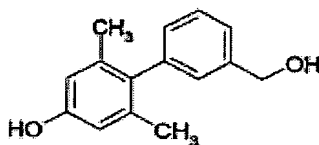
Exemplo de Referência 19 {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metanol



Uma solução de 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-carbaldeído (2,66 g, 7,68 mmol) em um solvente misturado de metanol (10 mL) e tetraidrofurano (20 mL), foi esfriada com gelo, boroidreto de sódio (90%, 0,323 g, 7,68 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 6 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi tratada com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano para fornecer o composto do título (2,60 g, 97% de rendimento) como cristais incolores.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,68,(1H, t, $J=5,9\text{Hz}$), 2,00(6H, s), 2,30-2,40(2H, m), 2,97(3H, s), 3,24-3,31(2H, m), 4,13(2H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 4,73 (2H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 6,64 (2H, s), 7,03-7,08(1H, m), 7,12(1H, s), 7,31-7,37 (1H, m), 7,41(1H, t, $J=7,5\text{Hz}$).

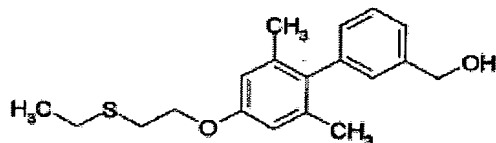
Exemplo de Referência 20 3'-(hidroximetil)-2,6-dimetilbifenil-4-ol



Uma solução de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (6,95 g, 30,7 mmol) em um solvente misturado de metanol (30 mL) e tetraidrofurano (60 mL), foi esfriada com gelo, boroidreto de sódio (90%, 1,29 g, 30,7 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 20 h sob atmosfera de nitrogênio, durante o que a mistura foi permitida aquecer gradualmente à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com ácido clorídrico diluído e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura

saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (6,56 g, 93% de rendimento) como cristais incolores. ponto de fusão 175 °C.

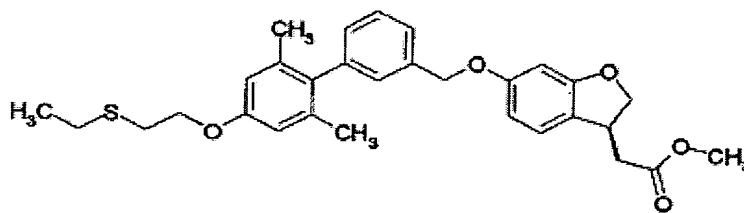
5 **Exemplo de Referência 21** {4'-[2-(etiltio)etóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metanol



Em uma solução de 3'-(hidroximetil)-2,6-dimetilbifenil-4-ol (1,83 g, 8,00 mmol) e sulfeto de 2-cloroetil etila (1,07 mL, 12,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 mL), foram adicionados carbonato de potássio (1,33 g, 9,60 mmol) e iodeto de potássio (0,132 g, 0,800 mmol), e a mistura foi agitada a 95 °C por 24 h sob atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M e salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 10:90 - 50:50), para fornecer o composto do título (1,19 g, 47% de rendimento) como um óleo incolor.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, t, J=7,3Hz), 1,67 (1H, t, J=5,8Hz), 2,00(6H, s), 2,67 (2H, q, J=7,3Hz), 2,92 (2H, t, J=7,0Hz), 4,16(2H, t, J=7,0Hz), 4,73 (2H, d, J=5,8Hz), 6,66(2H, s), 7,06(1H, dt, J=7,3, 1,3Hz), 7,12 (1H, s), 7,30-7,36 (1H, m), 7,41 (1H, t, J=7,3Hz).

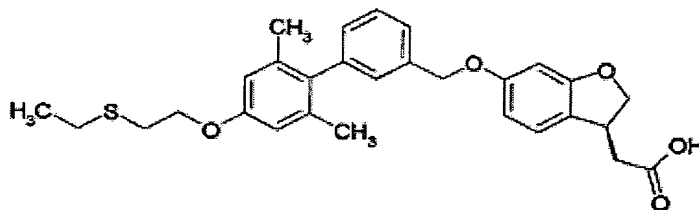
Exemplo de Referência 22 [(3S)-6-({4'-[2-(etiltio)etóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila



Uma solução de [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,250 g, 1,20 mmol), {4'-[2-(etiltio)etóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metanol (0,380 g, 1,20 mmol) e tributilfosfina (0,388 g, 1,92 mmol) em tolueno (20 mL), foi agitada, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,484 g, 1,92 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h sob atmosfera de nitrogênio. Hexano (10 mL) foi adicionado à mistura de reação, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 5:95 - 40:60), para fornecer o composto do título (0,363 g, 60% de rendimento) como um óleo amarelo pálido.

MS m/z 507 (M + H)⁺.

Exemplo de Referência 23 ácido [(3S)-6-((4'-[2-(etiltio)etóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético

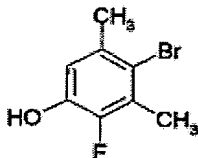


Em uma solução de [(3S)-6-((4'-[2-(etiltio)etóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,358 g, 0,707 mmol) em um solvente misturado de metanol (1,5 mL) e tetraidrofurano (3 mL), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (0,750 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C por 1,5 h. A mistura de reação foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida, para fornecer

o composto do título (0,309 g, 89% de rendimento) como um óleo incolor.

MS m/z 493 (M + H)⁺.

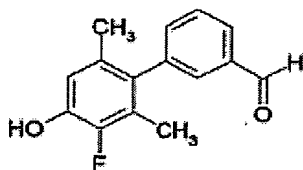
Exemplo de Referência 24 4-bromo-2-fluoro-3,5-dimetilfenol



Em uma solução de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (2,00 g, 9,95
 5 mmol) em 1,2-dicloroetano (20 mL), foi adicionado N-fluoropiridínio triflato (6,15 g, 24,9 mmol) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 7 h. A mistura de reação foi tratada com solução aquosa de tiosulfato de sódio 1 M e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com água e salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado
 10 sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 0:100 - 30:70), para fornecer o composto do título (0,790 g, 36% de rendimento) como um óleo incolor.

¹H RMN (CDCl₃) δ : 2,29-2,36(6H, m), 5,04(1H, d, J=4,0Hz), 6,79 (1H, d, J=9,0Hz).

15 **Exemplo de Referência 25** 3'-fluoro-4'-hidróxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído

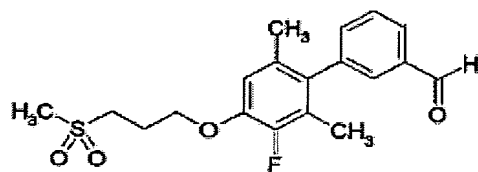


Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 6, o composto do título foi obtido como cristais incolores de 4-bromo-2-fluoro-3,5-dimetilfenol e ácido (3-formilfenil)borônico.

20 49% de rendimento.

MS m/z 245 (M + H)⁺.

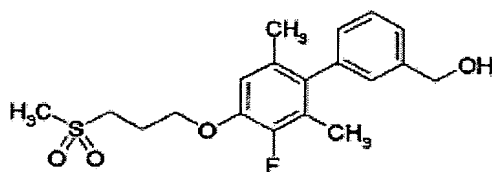
Exemplo de Referência 26 3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-carbaldeído



Em uma solução de 3'-fluoro-4'-hidróxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (2,44 g, 10,0 mmol) e 3-(metilsulfonyl)propil 4-metilbenzenosulfonato (3,51 g, 12,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 mL), foi adicionado carbonato de potássio (1,80 g, 13,0 mmol) e a mistura foi agitada a 90 °C por 24 h sob atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M e salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila hexano = 40:60 - 80:20) e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (3,45 g, 95% de rendimento) como cristais incolores.

MS m/z 365 (M + H)⁺.

Exemplo de Referência 27 {3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metanol

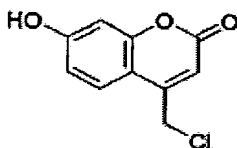


Uma solução de 3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-carbaldeído (2,77 g, 8,00 mmol) em um solvente misturado de metanol (10 mL) e tetraidrofurano (20 mL), foi esfriada com gelo, boroidreto de sódio (90%, 0,336 g, 8,00 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 8 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi tratada com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 40:60 - 80:20) e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (2,75 g, 94% de rendimento) como cristais incolores.

5 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,67(1H, t, $J=5,9\text{Hz}$), 1,91-1,95 (3H, m), 1,97 (3H, s), 2,32-2,45(2H, m), 2,98(3H, s), 3,27-3,35 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J=5,8\text{Hz}$), 4,74 (2H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 6,70 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,03(1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,10(1H, s), 7,32-7,47 (2H, m).

Exemplo de Referência 28 4-(clorometil)-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona

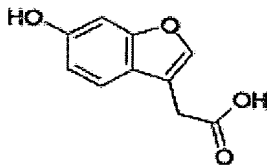


10 Sob esfriamento com gelo, 4-cloroacetoacetato de etila (14,0 g, 85,0 mmol) foi dissolvido em ácido sulfúrico concentrado (30 mL), resorcinol (8,81 g, 80,0 mmol) foi adicionado em pequenas porções, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água gelada e o sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água

15 e secado com ar, para fornecer o composto do título (14,1 g, 84 % de rendimento) como um pó bege.

MS m/z 211 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Exemplo de Referência 29 ácido (6-hidróxi-1-benzofuran-3-il)acético

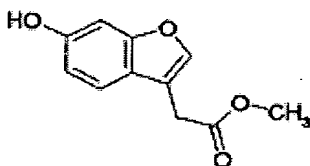


20 4-(Clorometil)-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona (10,9 g, 51,8 mmol) foi dissolvida em solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (500 mL) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h. A mistura de reação foi permitida esfriar, acidificada com ácido sulfúrico concentrado e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada e secado sobre sulfato de

magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida, para fornecer o composto do título (8,27 g, 83% de rendimento) como cristais marrons.

MS m/z 193 (M + H)⁺.

Exemplo de Referência 30 (6-hidróxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metila



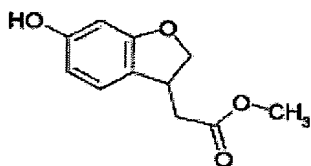
5 Ácido (6-Hidróxi-1-benzofuran-3-il) acético (9,85 g, 51,3 mmol) foi suspenso em metanol (45 mL), ácido sulfúrico concentrado (5 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida sob refluxo por 4 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada e a mistura foi extraída com dietil éter. O extrato foi lavado sucessivamente com

10 carbonato de sódio hidrogenado aquoso e salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 10:90 - 50:50) e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-hexano, para fornecer o composto do título (7,38 g, 70% de

15 rendimento) como prismas amarelo pálido.

MS m/z 207 (M + H)⁺.

Exemplo de Referência 31 (6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il) acetato de metila

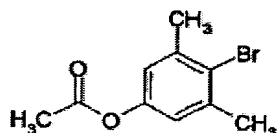


20 Em uma solução de (6-hidróxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metila (11,4 g, 55,3 mmol) em metanol (100 mL), foi adicionado 10% de carbono-paládio (50% de produto contendo água, 2 g) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 h sob atmosfera de hidrogênio (pressão de balão). O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão

reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 20:80 - 50:50) e o sólido obtido foi recristalizado de acetato de etila-hexano, para fornecer o composto do título (8,74 g, 76% de rendimento) como prismas incolores.

5 MS m/z 209 (M + H)⁺

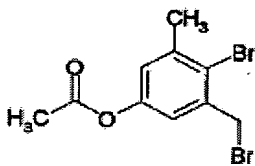
Exemplo de Referência 32 acetato de 4-bromo-3,5-dimetilfenila



Em uma solução de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (10,1 g, 50,0 mmol) em piridina (13 mL), foi adicionado anidrido acético (7,66 g, 38,6 mmol) e a mistura foi agitada a 50 °C por 30 min. A mistura de reação foi esfriada com gelo, diluída com ácido clorídrico 0,5 M e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida, para fornecer o composto do título (12,1 g, 99% de rendimento) como um óleo amarelo.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,28(3H, s), 2,40(6H, s), 6,82(2H, s).

15 **Exemplo de Referência 33** acetato de 4-bromo-3-(bromometil)-5-metilfenila

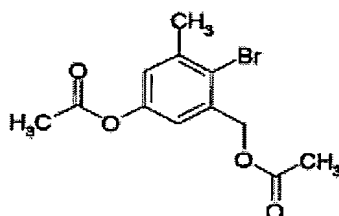


Uma suspensão de acetato de 4-bromo-3,5-dimetilfenila (12,1 g, 49,8 mmol), N-bromosuccinimida (9,79 g, 55,0 mmol) e 2,2'-azobisisobutironitrila (82,1 mg, 0,500 mmol) em tetracloreto de carbono (100 mL), foi agitada a 75 °C por 5 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi esfriada com gelo e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com dietil éter, a substância insolúvel foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 0:100 - 25:75), para

fornecer o composto do título (11,7 g, 73% de rendimento) como cristais incolores.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,29(3H, s), 2,43(3H, s), 4,60(2H, s), 6,97 (1H, d, $J=2,7\text{Hz}$), 7,07(1H, d, $J=2,7\text{Hz}$).

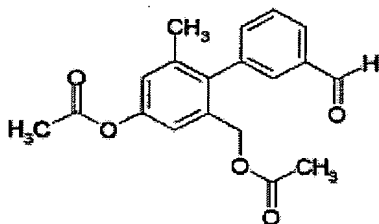
5 **Exemplo de Referência 34** acetato de 5-acetóxi-2-bromo-3-metilbenzila



Em uma solução de acetato de 4-bromo-3-(bromometil)-5-metilfenila (11,7 g, 36,3 mmol) em N,N -dimetilformamida (60 mL), foi adicionado acetato de sódio (5,96 g, 72,6 mmol) e a mistura foi agitada a 70 °C por 4 h sob atmosfera de nitrogênio. O acetato de etila foi adicionado à
 10 mistura de reação e a mistura foi lavada sucessivamente com água e salmoura saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 0:100 - 25:75), para fornecer o composto do título (7,29 g, 67% de rendimento) como um óleo amarelo pálido.

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,15(3H, s), 2,30(3H, s), 2,42(3H, s), 5,18(2H, s), 6,95-7,03 (2H, m).

Exemplo de Referência 35 acetato de (4-acetóxi-3'-formil-6-metilbifenil-2-il)metila

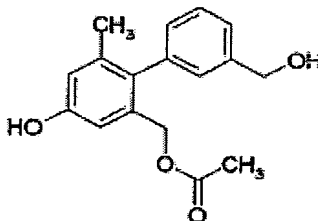


20 Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 6, o composto do título foi obtido como um óleo amarelo de acetato de 5-acetóxi-2-bromo-3-metilbenzila e ácido (3-formilfenil)borônico.

50% de rendimento.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,00(3H, s), 2,03(3H, s), 2,33(3H, s), 4,74 (2H, s), 7,02(1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,07(1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,43-7,48(1H, m), 7,62(1H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 7,71(1H, t, $J=1,7\text{Hz}$), 7,88-7,93 (1H, m), 10,05(1H, s).

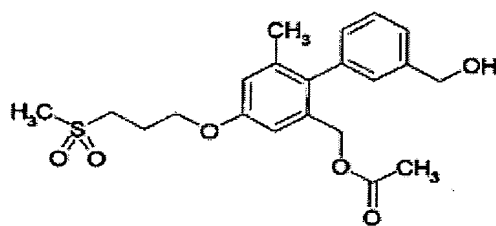
5 **Exemplo de Referência 36** acetato de [4-hidróxi-3'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-2-il]metila



Em uma solução de acetato de (4-acetóxi-3'-formil-6-metilbifenil-2-il)metila (1,63 g, 4,99 mmol) em um solvente misturado de tetraidrofurano (10 mL) e metanol (5 mL), foi adicionado boroidreto de sódio
 10 (90%, 0,210 g, 5,00 mmol) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 3 h sob atmosfera de nitrogênio. Solução de ácido cítrico aquoso foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi
 15 purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 20:80 - 80:20), para fornecer o composto do título (1,02 g, de 71% de rendimento) como um óleo incolor.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,00(3H, s), 2,01(3H, s), 4,72(2H, s), 4,75(2H, s), 5,20(1H, br s), 6,73(1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,78(1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,05-
 20 7,11(1H, m), 7,15(1H, s), 7,31-7,43 (2H, m).

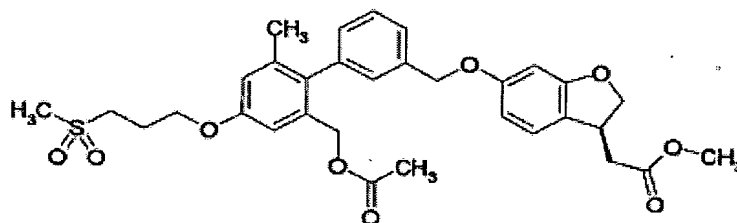
Exemplo de Referência 37 acetato de {3'-(hidroximetil)-6-metil-4-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-2-il}metila



Em uma solução de acetato de [4-hidróxi-3'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-2-il]metila (1,02 g, 3,56 mmol) e 3-(metilsulfonyl)propil 4-metilbenzenossulfonato (1,25 g, 4,27 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL), foi adicionado carbonato de potássio (0,640 g, 4,32 mmol) e a mistura foi agitada a 90 °C por 21 h sob atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 50:50 - 100:0), para fornecer o composto do título (0,87 g, 60% de rendimento) como um óleo incolor.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,81(1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 2,01(3H, s), 2,03(3H, s), 2,31-2,43 (2H, m), 2,97 (3H, s), 3,24-3,32 (2H, m), 4,16 (2H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 4,72 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 4,76 (2H, s), 6,78 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,05-7,10 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,32-7,43 (2H, m).

Exemplo de Referência 38 [(3S)-6-({2'-(acetoximetil)-6'-metil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila

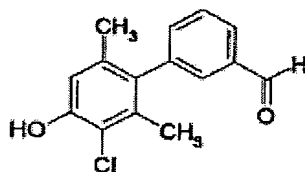


Uma solução de [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,208 g, 1,00 mmol), acetato de {3'-(hidroximetil)-6-metil-4-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-2-il}metila (0,360 g, 1,00 mmol) e

tributilfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) em tolueno (15 mL), foi agitada, 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h sob atmosfera de nitrogênio. Hexano (8 mL) foi adicionado à mistura de reação, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 30:70 - 70:30), para fornecer o composto do título (0,432 g, 79 % de rendimento) como um óleo incolor.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,01(6H, s), 2,31-2,42 (2H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 2,70-2,80(1H, m), 2,98(3H, s), 3,24-3,32 (2H, m), 3,72(3H, s), 3,75-3,86(1H, m), 4,12-4,18(2H, m), 4,26(1H, dd, $J=9,2, 6,0\text{Hz}$), 4,71-4,79(3H, m), 5,04(2H, s), 6,43-6,50 (2H, m), 6,78 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,02(1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,07-7,12 (1H, m), 7,19(1H, s), 7,36-7,45 (2H, m).

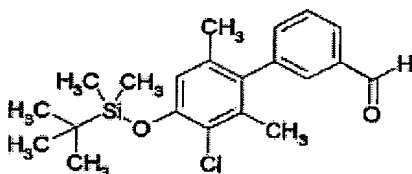
Exemplo de Referência 39 3'-cloro-4'-hidróxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído



Em uma solução de 4'-hidróxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (11,3 g, 50,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (50 mL), foi adicionada N-clorossuccinimida (6,68 g, 50,0 mmol) em pequenas porções sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 13 h e então a 50 °C por 3 h. N-Clorossuccinimida (1,34 g, 10,0 mmol) foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 3 h. N-Clorossuccinimida (0,668 g, 5,00 mmol) foi adicionada novamente e a mistura foi ainda agitada na mesma temperatura por 1 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio

anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 5:95 - 40:60) e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (8,47 g, 65% de rendimento) como cristais incolores. MS m/z 261 (M + H)⁺

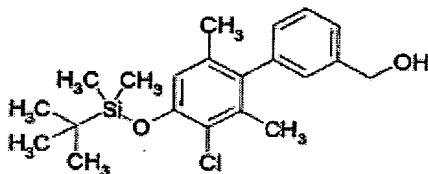
Exemplo de Referência 40 4'-{[terc-butila(dimetil)silil]óxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído



Em uma solução de 3'-cloro-4'-hidróxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (1,41 g, 5,41 mmol) e imidazol (1,10 g, 16,2 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL), foi adicionado terc-butildimetilclorosilano (1,22 g, 8,09 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h sob atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com dietil éter. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila hexano = 0:100 - 20:80), para fornecer o composto do título (1,78 g, 88% de rendimento) como um óleo incolor.

MS m/z 375 (M + H)⁺.

Exemplo de Referência 41 (4'-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metanol

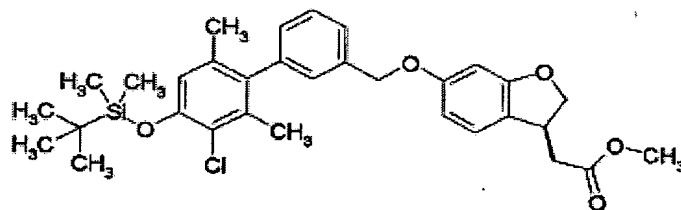


Em uma solução de 4'-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (1,78 g, 4,75 mmol) em um solvente misturado de tetraidrofurano (10 mL) e metanol (5 mL), foi adicionado

boroidreto de sódio (90%, 90 mg, 2,38 mmol) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 2 h sob atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 5:95 - 40:60), para fornecer o composto do título (1,74 g, 97% de rendimento) como um óleo incolor.

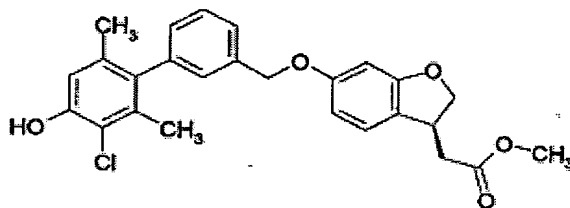
MS m/z 377 (M + H)⁺.

10 **Exemplo de Referência 42** {(3S)-6-[(4'-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metóxi]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metila



Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 22, o composto do título foi obtido como cristais incolores de (4'-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metanol e [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila. 77% de rendimento. MS m/z 567 (M + H)⁺.

Exemplo de Referência 43 {(3S)-6-[(3'-cloro-4'-hidróxi-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metóxi]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metila

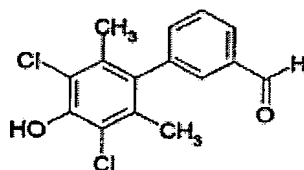


20 Em uma solução de {(3S)-6-[(4'-{[terc-butil(dimetil) silil]óxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metóxi]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il}acetato

de metila (2,01 g, 3,54 mmol) em tetraidrofurano (20 mL), foi adicionado
 solução de fluoreto de tetrabutílamônio tetraidrofurano 1 M (3,9 mL, 3,9
 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada na mesma temperatura
 por 3 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi concentrada sob
 5 pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com
 acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre
 sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi
 purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de
 etila:hexano = 10:90 - 50:50), para fornecer o composto do título (1,41 g,
 10 88% de rendimento) como um óleo incolor.

MS m/z 453 (M + H)⁺.

Exemplo de Referência 44 3',5'-dicloro-4'-hidróxi-2',6'-dimetilbifenil-3-
 carbaldeído



Em uma solução de 4'-hidróxi-2',6'-dimetilbifenil-3-
 15 carbaldeído (11,3 g, 50,0 mmol) em N, N-dimetilformamida (50 mL), foi
 adicionada N-clorossuccinimida (13,4 g, 100 mmol) em pequenas porções sob
 esfriamento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 14 h
 e então a 50 °C por 2 h. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura
 foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada,
 20 secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida.
 Os cristais precipitados foram lavados com acetato de etila-heptano, para
 fornecer o composto do título (8,88 g, 60% de rendimento) como cristais
 incolores.

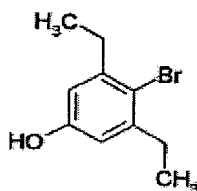
¹H RMN (CDCl₃) δ : 2,03(6H, s), 6,00(1H, s), 7,35-7,40 (1H,
 25 m), 7,60-7,66(2H, m), 7,88-7,94 (1H, m), 10,06(1H, s).

Exemplo de Referência 45 3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)

alumínio (62,5 g, 469 mmol) foi agitada a 115 °C por 4 h, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi esfriada a 60 °C e vertida em água gelada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 0:100 - 25:75), para fornecer o composto do título (12,3 g, 78% de rendimento) como um óleo marrom avermelhado.

MS m/z 151 (M + H)⁺.

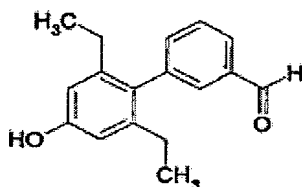
10 **Exemplo de Referência 48** 4-bromo-3,5-dietilfenol



Em uma solução de 3,5-dietilfenol (9,30 g, 61,9 mmol) em metanol (100 mL), foi adicionado tribrometo de tetrabutilamônio (29,8 g, 61,9 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, água foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 0:100 - 25:75) e os cristais obtidos foram recristalizados de heptano, para fornecer o composto do título (1,85 g) como cristais incolores. O líquido mãe foi concentrado sob pressão reduzida, para fornecer o composto do título (8,68 g) como cristais marrom escuro (10,5 g total, 74% de rendimento total).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,21(6H, t, J=7,6Hz), 2,73(4H, q, J=7,6Hz), 4,65 (1H, s), 6,59(2H, s).

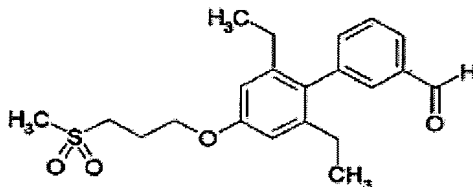
25 **Exemplo de Referência 49** 2',6'-dietil-4'-hidroxibifenil-3-carbaldeído



Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 6, o composto do título foi obtido como um óleo amarelo de 4-bromo-3,5-dietilfenol e ácido (3-formilfenil)borônico, 68% de rendimento.

MS m/z 255 (M + H)⁺.

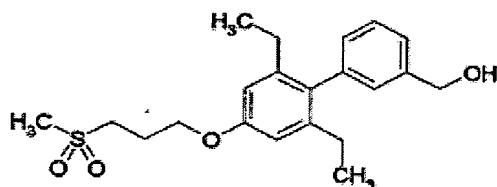
5 **Exemplo de Referência 50** 2',6'-diethyl-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi] bifenil-3-carbaldeído



Em uma solução de 2',6'-diethyl-4'-hidroxibifenil-3-carbaldeído (2,44 g, 9,59 mmol) e 3-(metilsulfonil)propil 4-metilbenzenossulfonato (3,36 g, 11,5 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 mL), foi adicionado carbonato de potássio (1,73 g, 12,5 mmol) e a mistura foi agitada a 90 °C por 70 h sob atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 30:70 - 70:30), para fornecer o composto do título (2,86 g, 80% de rendimento) como um óleo amarelo pálido.

MS m/z 375 (M + H)⁺.

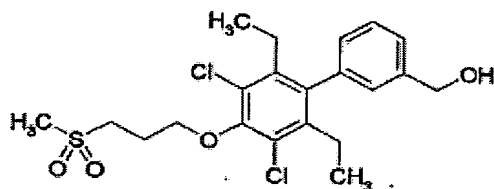
Exemplo de Referência 51 {2',6'-diethyl-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi] bifenil-3-il}metanol



Uma solução de 2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-carbaldeído (2,86 g, 7,64 mmol) em um solvente misturado de metanol (8 mL) e tetraidrofurano (16 mL), foi esfriada com gelo. Boroidreto de sódio (90%, 0,161 g, 3,82 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi tratada com 10% de solução aquosa de ácido cítrico e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 40:80 - 80:20) e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (2,41 g, 84% de rendimento) como cristais incolores.

^1H RMN (CDCl_3) δ :1,01(6H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,66(1H, t, $J=5,9\text{Hz}$), 2,24-2,42(6H, m), 2,97(3H, s), 3,25-3,33 (2H, m), 4,16(2H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 4,73 (2H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 6,67 (2H, s), 7,06-7,10(1H, m), 7,12-7,16(1H, m), 7,32-7,43 (2H, m).

Exemplo de Referência 52 {3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metanol

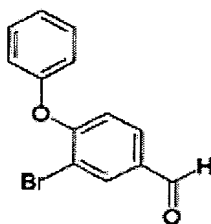


Em uma solução de {2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metanol (0,377 g, 1,00 mmol) em acetonitrila (5 mL), foi adicionada N-clorossuccinimida (0,267 g, 2,00 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. Água foi adicionada

à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 15:85 - 50:50), para fornecer o composto do título (0,260 g, 58% de rendimento) como um óleo incolor.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0,94(6H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 1,74(1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 2,36-2,48(6H, m), 3,00(3H, s), 3,44-3,53 (2H, m), 4,18(2H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 4,75 (2H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 7,05-7,11 (1H, m), 7,14(1H, s), 7,37-7,47 (2H, m).

Exemplo de Referência 53 3-bromo-4-fenoxibenzaldeído

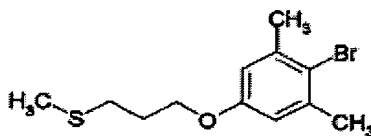


Em uma solução de 3-bromo-4-fluorobenzaldeído (2,03 g, 10,0 mmol) e fenol (0,941 g, 10,0 mmol) em N, N- dimetilformamida (10 mL), foi adicionado carbonato de potássio (1,66 g, 12,0 mmol) e a mistura foi agitada a 90 °C por 16 h sob atmosfera de nitrogênio. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 0:100 - 15:85), para fornecer o composto do título (2,27 g, 82 % de rendimento) como um óleo amarelo pálido.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 6,90(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,05-7,11(2H, m), 7,21- 7,29(1H, m), 7,38-7,47 (2H, m), 7,72 (1H, dd, $J=8,5, 2,1\text{Hz}$), 8,17(1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 9,89(1H, s).

25 **Exemplo de Referência 54** 2-bromo-1,3-dimetil-5-[3-(metiltio)propóxi]

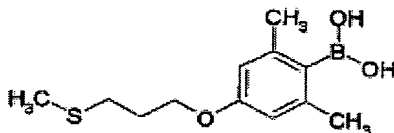
benzeno



Em uma solução de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (4,02 g, 20,0 mmol), 3-(metiltio)-1-propanol (2,12 g, 20,0 mmol) e tributílfosfina (7,97 mL, 32,0 mmol) em tolueno (320 mL), foi adicionada 1,1'-
 5 (azodicarbonil)dipiperidina (8,07 g, 32,0 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 h sob atmosfera de nitrogênio. Hexano (160 mL) foi adicionado à mistura de reação, a substância insolúvel foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 0:100 -
 10 25:75), para fornecer o composto do título (5,03 g, 87% de rendimento) como um óleo amarelo pálido.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,00-2,10(2H, m), 2,12(3H, s), 2,37(6H, s), 2,67 (2H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 4,02 (2H, t, $J=6,1\text{Hz}$), 6,65(2H, s).

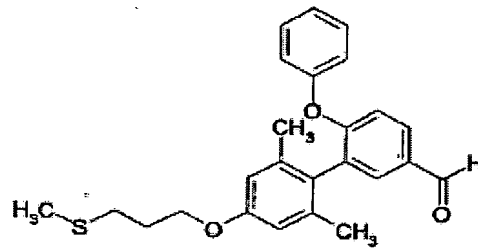
Exemplo de Referência 55 ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio)propóxi]fenil}borônico
 15 fenil}borônico



Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 2, o composto do título foi obtido como cristais incolores de 2-bromo-1,3-dimetil-5-[3-(metiltio)propóxi]benzeno. 87% de rendimento.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,00-2,10(2H, m), 2,12(3H, s), 2,36(6H, s), 2,67 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 4,04(2H, t, $J=6,1\text{Hz}$), 4,53 (2H, s), 6,55(2H, s).
 20

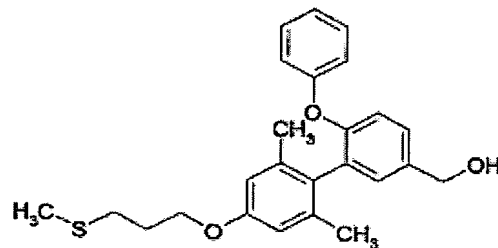
Exemplo de Referência 56 2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propóxi]-6-fenoxibifenil-3-carbaldeído



3-Bromo-4-fenoxibenzaldeído (1,11 g, 4,00 mmol), ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio)propóxi]fenil}borônico (1,02 g, 4,00 mmol), 2-dicicloexilfosfino-2',6'-dimetóxi-1,1'-bifenila (0,263 g, 0,640 mmol) e fosfato tripotássico (1,70 g, 8,00 mmol) foram dissolvidos em um solvente misturado de tolueno (20 mL) e água (4 mL). Após substituição do argônio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,147 g, 0,160 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 18 h sob atmosfera de argônio. A mistura de reação foi permitida esfriar e água foi adicionada. A mistura foi diluída com acetato de etila e a substância insolúvel foi filtrada através de celite. A camada orgânica do filtrado foi lavada com salmoura saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 0:100 - 20:80), para fornecer o composto do título (1,13 g, 70% de rendimento) como um óleo amarelo.

MS m/z 407 (M + H)⁺.

Exemplo de Referência 57 {2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propóxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metanol

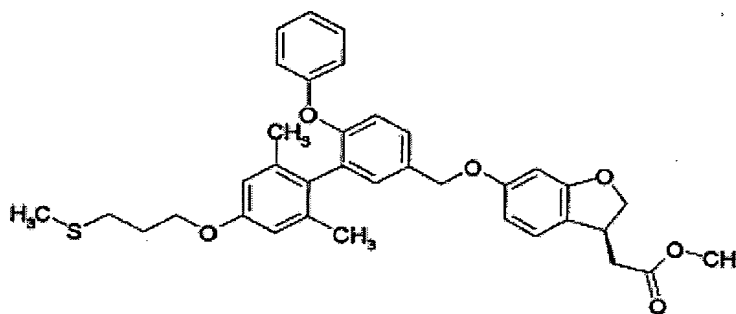


Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 41, o composto do título foi obtido como um óleo incolor de 2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propóxi]-6-fenoxibifenil-3-carbaldeído.

92% de rendimento.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,63 (1H, t, $J=5,8\text{Hz}$), 2,00-2,10(8H, m), 2,12(3H, s), 2,68 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 4,04(2H, t, $J=6,1\text{Hz}$), 4,69(2H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 6,61(2H, s), 6,82-6,89 (2H, m), 6,93- 7,04(2H, m), 7,14(1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,18-7,32(3H, m).

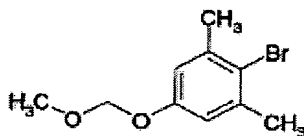
Exemplo de Referência 58 [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio) propóxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metila



Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 22, o composto do título foi obtido como um óleo incolor de {2',6'-dimetil-4'- [3-(metiltio)propóxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metanol e [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila. 71% de rendimento.

MS m/z 599 ($M + H$) $^+$.

Exemplo de Referência 59 2-bromo-5-(metoximetóxi)-1,3-dimetilbenzeno

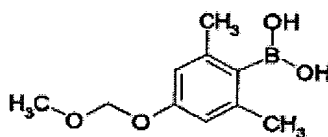


Sob atmosfera de nitrogênio, hexano (50 mL) foi adicionado a hidreto de sódio (50% em óleo, 12,6 g, 264 mmol). A mistura foi agitada por 30 segundos, e permaneceu imóvel, e o sobrenadante foi removido. Tetraidrofurano (460 mL) foi adicionado e a mistura foi esfriada a 0 °C. Uma solução de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (53,0 g, 264 mmol) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionada lentamente em gotas. Após o término da adição em gotas, a mistura foi agitada a 0 °C por 10 minutos, permitida aquecer à temperatura ambiente e foi agitada por 20 minutos. Em seguida, clorometil

metil éter (22,3 g, 277 mmol) foi adicionado lentamente à temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 24 h. A mistura de reação foi diluída com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (80 mL). Tetraidrofurano foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com dietil éter. O extrato foi lavado sucessivamente com solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M e salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 0:100 - 10:90), para fornecer o composto do título (47,6 g, 74% de rendimento) como um óleo incolor.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,38(6H, s), 3,47(3H, s), 5,13(2H, s), 6,79(2H, s).

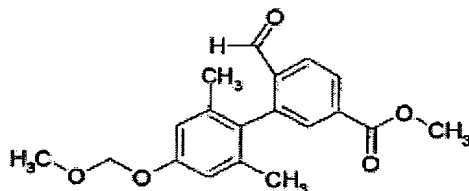
Exemplo de Referência 60 ácido [4-(metoximetóxi)-2,6-dimetilfenil] borônico



Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 2, o composto do título foi obtido como cristais incolores de 2-bromo-5-(metoximetóxi)-1,3-dimetilbenzeno. 91% de rendimento.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,36(6H, s), 3,46(3H, s), 4,65(2H, s), 5,15(2H, s), 6,68 (2H, s).

Exemplo de Referência 61 metil 6-formil-4'-(metoximetóxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato

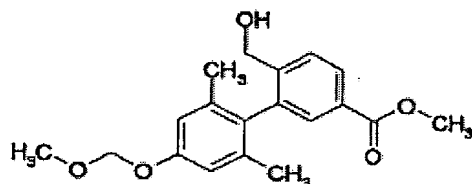


Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 56, o composto do título foi obtido como um óleo amarelo de ácido [4-

(metoximetóxi)-2,6-dimetilfenil]borônico e metil 3-bromo-4-formilbenzoato.
79% de rendimento.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,94 (6H, s), 3,52(3H, s), 3,95(3H, s),
5,21(2H, s), 6,84(2H, s), 7,89-7,91 (1H, m), 8,06-8,10(1H, m), 8,11-8,17(1H,
5 m), 9,73 (1H, d, $J=0,8\text{Hz}$).

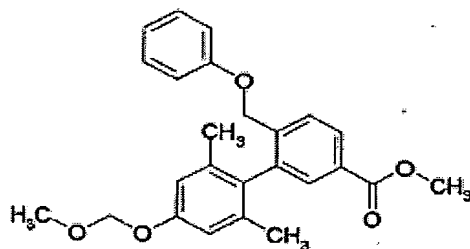
Exemplo de Referência 62 metil 6-(hidroximetil)-4'-(metoximetóxi)-2',6'-
dimetilbifenil-3-carboxilato



Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 41, o
composto do título foi obtido como um óleo incolor de metil 6-formil-4' -
10 (metoximetóxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato. 93% de rendimento.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,58(1H, t, $J=5,9\text{Hz}$), 1,92(6H, s),
3,52(3H, s), 3,91(3H, s), 4,38(2H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 5,20(2H, s), 6,81 (2H, s), 7,68
(1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,73 (1H, d, $J=1,7\text{Hz}$), 8,06(1H, dd, $J=8,0, 1,7\text{Hz}$).

Exemplo de Referência 63 metil 4'-(metoximetóxi)-2',6'-dimetil-6-
15 (fenoximetil)bifenil-3-carboxilato

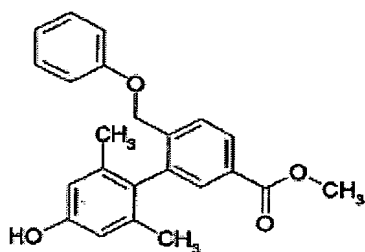


Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 22, o
composto do título foi obtido como um óleo incolor de metil 6-(hidroximetil)-
4'-(metoximetóxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato e fenol. 96% de
rendimento.

20 MS m/z 407 ($M + H$) $^+$.

Exemplo de Referência 64 metil 4'-hidróxi-2',6'-dimetil-6(fenoximetil)

bifenil-3-carboxilato

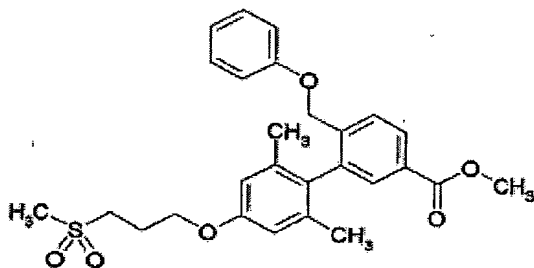


Em uma solução de metil 4'-(metoximetóxi)-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato (1,77 g, 4,35 mmol) em um solvente misturado de metanol (10 mL) e dimetoxietano (5 mL), foi adicionado 10% de solução de cloreto de hidrogênio-metanol (1 mL) e a mistura foi agitada a 45 °C por 16 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 10:90 - 25:75), para fornecer o composto do título (1,47 g, 93% de rendimento) como um pó amorfo incolor.

10

MS m/z 363 (M + H)⁺.

Exemplo de Referência 65 metil 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propóxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato



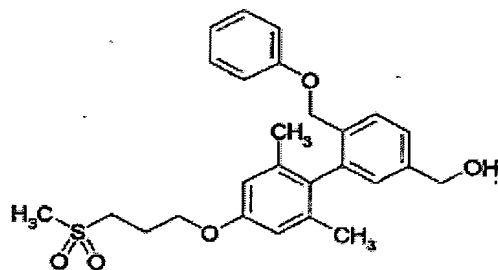
Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 18, o composto do título foi obtido como um óleo incolor de metil 4'-hidróxi-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato e 3-(metilsulfonyl) propil 4-metilbenzenossulfonato. 92% de rendimento.

15

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,95(6H, s), 2,28-2,42 (2H, m), 2,96(3H, s), 3,22-3,32(2H, m), 3,91 (3H, s), 4,13(2H, t, J=5,4Hz), 4,68(2H, s), 6,65(2H, s), 6,77-6,85(2H, m), 6,88-6,97 (1H, m), 7,17- 7,28 (2H, m), 7,71-7,80 (2H, m), 8,07(1H, dd, J=8,0, 1,9Hz).

20

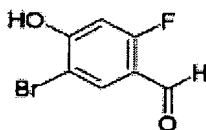
Exemplo de Referência 66 {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metanol



Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido como um óleo incolor de metil 2',6'- dimetil-4'-
5 [3-(metilsulfonil)propóxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato. 100% de rendimento.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,72(1H, t, J=6,0Hz), 1,96(6H, s), 2,29-
2,41(2H, m), 2,95(3H, s), 3,23-3,31 (2H, m), 4,11(2H, t, J=5,7Hz), 4,64(2H,
s), 4,74(2H, d, J=6,0Hz), 6,63(2H, s), 6,77-6,84(2H, m), 6,88-6,96 (1H, m),
10 7,08(1H, d, J=1,6Hz), 7,18-7,26(2H, m), 7,40 (1H, dd, J=7,9, 1,6Hz), 7,64
(1H, d, J=7,9Hz).

Exemplo de Referência 67 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldeído

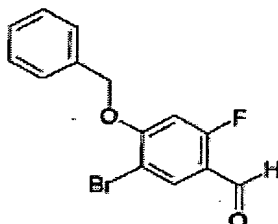


Em uma solução de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldeído (2,16 g,
15,4 mmol) em ácido acético (70 mL), foi adicionada uma solução de bromo
15 (2,71 g, 17,0 mmol) em ácido acético (10 mL), e a mistura foi agitada a 45 °C
por 26 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, salmoura
foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etila. O
extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão
reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica
20 (acetato de etila:hexano = 5:95 - 40:60), para fornecer o composto do título
(2,74 g, 81% de rendimento) como cristais incolores.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 6,85(1H, d, J=12,2Hz), 7,94 (1H, d,

J=7,5Hz), 9,96(1H, s), 12,08(1H, br s).

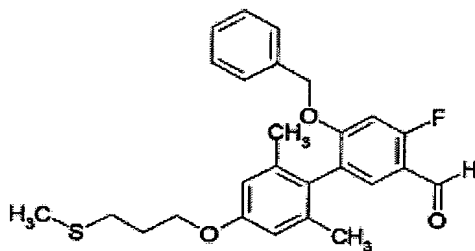
Exemplo de Referência 68 4-(benzilóxi)-5-bromo-2-fluorobenzaldeído



Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 18, o composto do título foi obtido como cristais incolores de 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldeído e brometo de benzila. 85% de rendimento.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 5,35(2H, s), 7,33-7,53(6H, m), 8,01(1H, d, J=7,5Hz), 10,03(1H, s).

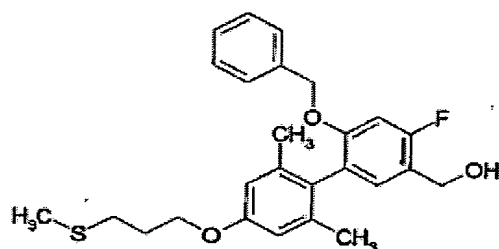
Exemplo de Referência 69 6-(benzilóxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propóxi]bifenil-3-carbaldeído



Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 56, o composto do título foi obtido como um óleo amarelo de 4-(benzilóxi)-5-bromo-2-fluorobenzaldeído e ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio)propóxi]fenil}borônico. 88% de rendimento.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,97(6H, s), 2,06-2,12(2H, m), 2,14(3H, s), 2,71 (2H, t, J=7,2Hz), 4,09(2H, t, J=6,1Hz), 5,12(2H, s), 6,67(2H, s), 6,74(1H, d, J=12,4Hz), 7,16-7,22(2H, m), 7,27- 7,36(3H, m), 7,58(1H, d, J=8,3Hz), 10,23(1H, s).

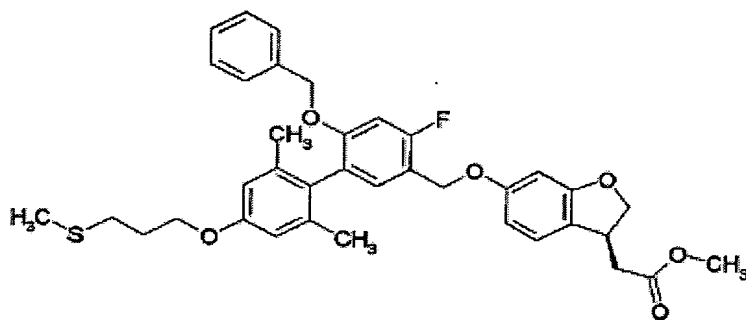
Exemplo de Referência 70 {6-(benzilóxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propóxi]bifenil-3-il}metanol



Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 41, o composto do título foi obtido como um óleo incolor de 6-(benzilóxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propóxi]bifenil-3-carbaldeído. 89 % de rendimento.

5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ δ : 1,68 (1H, t, J=5,9Hz), 1,99 (6H, s), 2,03-2,14(2H, m), 2,14(3H, s), 2,71 (2H, t, J=7,2Hz), 4,09(2H, t, J=6,5Hz), 4,69(2H, d, J=5,9Hz), 5,01(2H, s), 6,67(2H, s), 6,72 (1H, d, J=11,9Hz), 7,05(1H, d, J=8,7Hz), 7,14-7,20(2H, m), 7,20-7,34 (3H, m).

10 **Exemplo de Referência 71** [(3S)-6-({6-(benzilóxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila

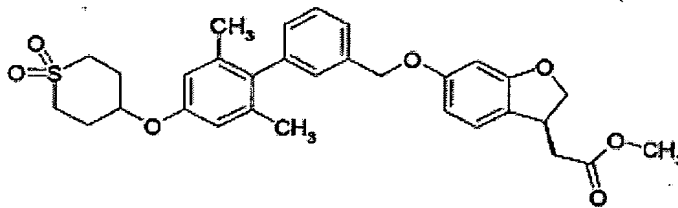


15 Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 22, o composto do título foi obtido como um óleo incolor de {6-(benzilóxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propóxi]bifenil-3-il}metanol e [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila. 80% de rendimento.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ δ : 1,97(6H, s), 2,04-2,13(2H, m), 2,14(3H, s), 2,54 (1H, dd, J=16,5, 9,3Hz), 2,66-2,79 (3H, m), 3,71(3H, s), 3,73-3,85(1H, m), 4,08(2H, t, J=6,1 Hz), 4,25(1H, dd, J=9,1, 6,1Hz), 4,74(1H, t, J=8,9Hz), 5,02(4H, s), 6,42-6,50 (2H, m), 6,66(2H, s), 6,73(1H, d, J=11,7Hz),

7,00(1H, d, J=7,9Hz), 7,10(1H, d, J=8,7Hz), 7,14-7,34(5H, m).

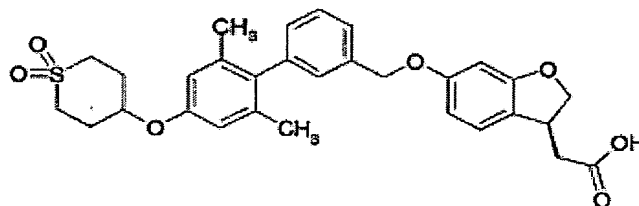
Exemplo 1 [(3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)óxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila.



Uma solução de [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,208 g, 1,00 mmol), {4'-[(1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)óxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metanol (0,360 g, 1,00 mmol) e tributilfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) em tolueno (15 mL), foi agitada. 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h sob atmosfera de nitrogênio. Hexano (8 mL) foi adicionado à mistura de reação, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 30:70 - 70:30), para fornecer o composto do título (0,432 g, 79% de rendimento) como um óleo incolor.

MS m/z 551 (M + H)+.

Exemplo 2 ácido 2[(3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)óxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético

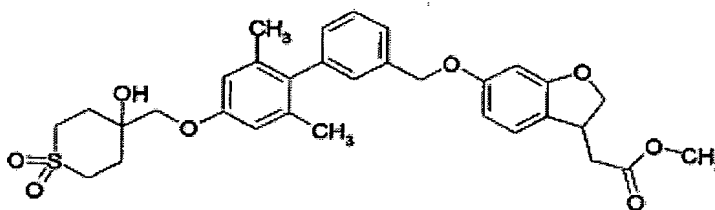


Em uma solução de [(3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)óxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,427 g, 0,775 mmol) em um solvente misturado de metanol (2 mL) e tetraidrofurano (4 mL), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C por 2 h. A

mistura de reação foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de acetato de etila-hexano, para
5 fornecer o composto do título (0,352 g, 85% de rendimento) como cristais incolores.

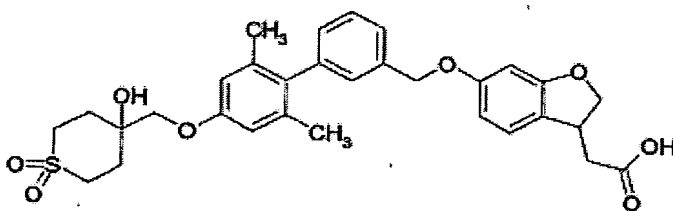
MS m/z 537 (M + H)⁺.

Exemplo 3 [6-({4'-[(4-hidróxi-1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il) metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de
10 metila



Em uma solução de [6-({4'-[(4-hidroxitetraidro-2H- tiopiran-4-il)metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,689 g, 1,26 mmol) em acetato de etila (5 mL), foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico (72%, 0,602 g, 2,51 mmol) e a mistura
15 foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M e salmoura saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 50:50 - 100:0) e os
20 cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-hexano, para fornecer o composto do título (0,416 g, 57% de rendimento) como cristais incolores. MS m/z 581 (M + H)⁺.

Exemplo 4 ácido [6-({4'-[(4-hidróxi-1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético
25

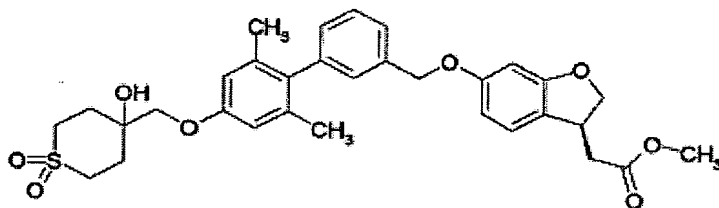


Da mesma maneira como no Exemplo 2, o composto do título foi obtido como cristais incolores de [6-({4'-[(4- hidróxi-1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila. 89% de rendimento.

5

MS m/z 567 (M + H)⁺.

Exemplo 5 [(3S)-6-({4'-[(4-hidróxi-1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila



10

Em uma solução de [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxitetraidro-2H-tiopiran-4-il)metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-

benzofuran-3-il]acetato de metila (1,43 g, 2,61 mmol) em acetato de etila (15 mL), foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico (65%, 1,39 g, 5,22 mmol) sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 2 h.

15

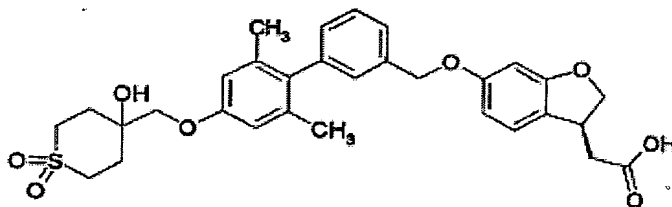
A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com solução aquosa de tiosulfato de sódio, solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M e salmoura saturada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 40:60 - 80:20) e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para

20

fornecer o composto do título (1,20 g, 79% de rendimento) como cristais incolores.

MS m/z 581 (M + H)⁺.

Exemplo 6 ácido [(3S)-6-({4'-[(4-hidróxi-1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopian-4-il)metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético



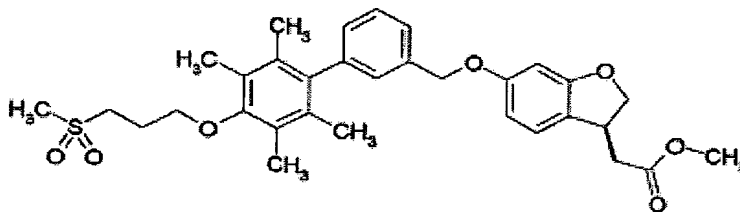
5 Em uma solução de [(3S)-6-({4'-[(4-hidróxi-1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopian-4-il)metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,482 g, 0,830 mmol) em um solvente misturado de metanol (2 mL) e tetraidrofurano (4 mL), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi
10 agitada a 50 °C por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título
15 (0,358 g, 76% de rendimento) como cristais incolores. MS m/z 567 (M + H)⁺.

Análise elementar para C₃₁H₃₄O₈S

Calculado: C, 65,71; H, 6,05.

Encontrado: C, 65,69; H, 6,03.

Exemplo 7 [(3S)-6-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila
20

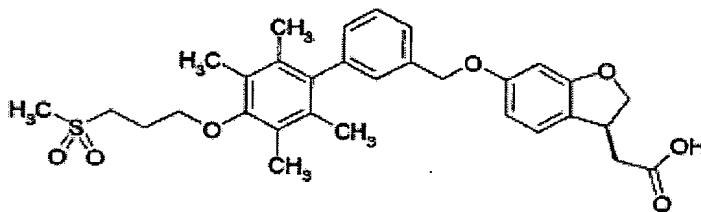


Uma solução de [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-

il]acetato de metila (0,208 g, 1,00 mmol), {2',3',5',6'- tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metanol (0,377 g, 1,00 mmol) e tributilfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) em tolueno (15 mL), foi agitada, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol) foi adicionada e a mistura
 5 foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h sob atmosfera de nitrogênio. Hexano (8 mL) foi adicionado à mistura de reação, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 30:70 - 80:20), para fornecer o composto do título (0,462 g,
 10 82% de rendimento) como um óleo incolor.

MS m/z 567 (M + H)⁺.

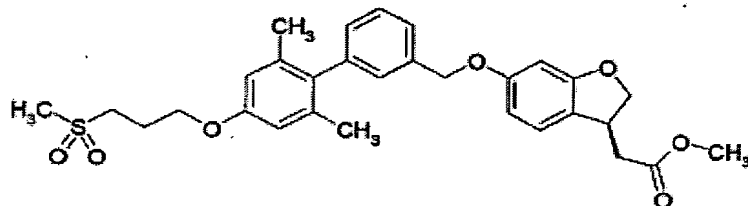
Exemplo 8 ácido[(3S)-6-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético



Em uma solução de [(3S)-6-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]
 15 acetato de metila (0,457 g, 0,806 mmol) em um solvente misturado de metanol (2 mL) e tetraidrofurano (4 mL), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M
 20 e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (0,417 g, 94% de rendimento) como cristais incolores.

25 MS m/z 553 (M + H)⁺.

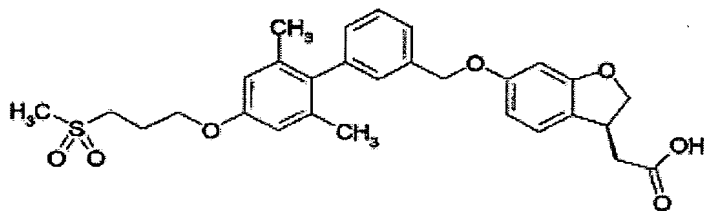
Exemplo 9 [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metoxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila



Uma solução de [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,208 g, 1,00 mmol), {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metanol (0,348 g, 1,00 mmol) e tributilfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) em tolueno (15 mL), foi agitada. 1, 1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h sob atmosfera de nitrogênio. Hexano (8 mL) foi adicionado à mistura de reação, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 40:60 - 80:20), para fornecer o composto do título (0,442 g, 82 % de rendimento) como um óleo incolor.

MS m/z 539 (M + H)⁺.

Exemplo 10 ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metoxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-il]acético



Em uma solução de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metoxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,438 g, 0,813 mmol) em um solvente misturado de metanol (2 mL) e tetraidrofurano (4 mL), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C por 2 h. A

mistura de reação foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para
5 fornecer o composto do título (0,377 g, 88% de rendimento) como cristais incolores.

MS m/z 525 (M + H)⁺.

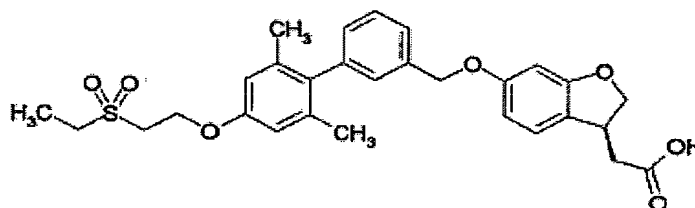
Análise elementar para C₂₉H₃₂O₇S

Calculado: C, 66,39; H, 6,15.

10

Encontrado: C, 66,23; H, 6,14.

Exemplo 11 ácido [(3S)-6-({4'-[2-(etilsulfonil)etóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético

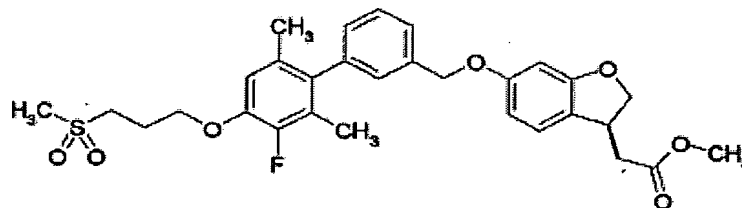


Em uma solução de ácido [(3S)-6-({4'-[2-(etiltio)etóxi]-2',6'-
dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético (0,304 g,
15 0,617 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionada em gotas uma solução de peroxissulfato de potássio (nome comercial: OXONE, 0,569 g, 0,926 mmol) em água (5 mL), sob esfriamento com gelo e a mistura foi agitada por 12 h, durante o que, a mistura foi permitida gradualmente aquecer à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de
20 etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia preparativa HPLC e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (0,237 g, 73% de rendimento) como cristais incolores.

25

MS m/z 525 (M + H)⁺.

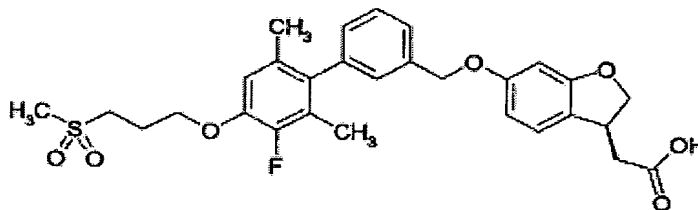
Exemplo 12 [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila



Uma solução de [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,729 g, 3,50 mmol), {3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metanol (1,28 g, 3,50 mmol) e tributilfosfina (1,13 g, 5,60 mmol) em um solvente misturado de tolueno (45 mL) e tetraidrofurano (5 mL), foi agitada. 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,41 g, 5,60 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 h sob atmosfera de nitrogênio. Hexano (50 mL) foi adicionado à mistura de reação, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 40:60 - 80:20) e cromatografia de coluna de gel de sílica básica (acetato de etila:hexano = 40:60 - 100:0), e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (1,50 g, 77% de rendimento) como cristais incolores.

MS m/z 557 (M + H)+.

Exemplo 13 ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético



Em uma solução de [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-

(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)2,3-diidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metila (0,418 g, 0,740 mmol) em um solvente misturado de metanol (4 mL) e tetraidrofurano (8 mL), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (2 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C por 2 h. A
 5 mistura de reação foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 50:50 - 100:0) e os cristais obtidos foram recristalizados de
 10 acetato de etila-hexano, para fornecer o composto do título (0,248 g, 62% de rendimento) como cristais incolores.

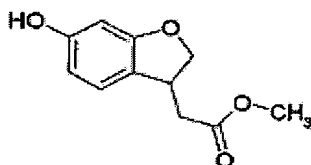
MS m/z 543 (M + H)+.

Análise elementar para C₂₉H₃₁FO₇S

Calculado: C, 64,19; H, 5,76.

15 Encontrado: C, 64,40; H, 5,92.

Exemplo 14 forma opticamente ativa de (6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metila



Em uma mistura de trifluorometanossulfonato de (1,5-ciclooctadieno)ródio (12 mg) e (R,R)-Me-BPE (6,5 mg), foi adicionado metanol (2,5 mL) suficientemente substituído por gás argônio, e a mistura foi
 20 agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. Esta foi adicionada a (6-hidróxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metila (51 mg) e a mistura foi agitada a 70 °C por 3 h sob atmosfera de hidrogênio de 0,7 MPa. A mistura de reação foi quantificada por HPLC. Como um resultado, o excesso enantiomérico foi
 25 de 47,9% e o rendimento foi de 41,5%.

(condições de cromatografia líquida de alto desempenho)

coluna: CHIRALPAK AS (produzido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvel: n-hexano/2-propanol (relação de volume: 85/15)

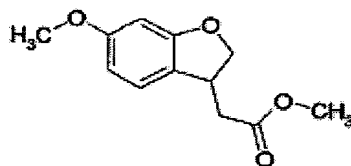
vazão: 0,75 mL/min

5 detecção: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

tempo de retenção: 15 minutos (74,0 %), 19 min (26,0 %)

Exemplo 15 forma opticamente ativa de (6-metóxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metila



10 Em uma mistura de trifluorometanossulfonato de (1,5-ciclooctadieno)ródio (12 mg) e (R,R)-Me-BPE (6,5 mg), foi adicionado metanol (2,5 mL) suficientemente substituído por gás argônio, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. Esta foi adicionada a (6-metóxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metila (55 mg) e a mistura foi agitada a

15 70 °C por 3 h sob atmosfera de hidrogênio de 0,7 MPa. A mistura de reação foi quantificada por HPLC. Como um resultado, o excesso enantiomérico foi de 52,8 % e o rendimento foi de 24,3%.

(condições de cromatografia líquida de alto desempenho)

20 coluna: CHIRALPAK AD-RH (produzido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvel: acetonitrila/água (relação de volume: 40/60)

vazão: 1,0 mL/min

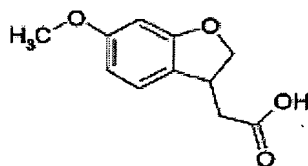
detecção: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

25 tempo de retenção: 19 minutos (76,4 %), 25 min (23,6 %)

Exemplo 16 forma opticamente ativa de ácido (6-metóxi-2,3-diidro-1-

benzofuran-3-il)acético



Em uma mistura de trifluorometanossulfonato de (1,5-ciclooctadieno)ródio (5,9 mg) e (S,S)-Et-FerroTANE (5,5 mg), foi adicionado metanol (2,5 mL) suficientemente substituído por gás argônio, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. Esta foi adicionada a uma mistura de ácido (6-metóxi-1-benzofuran-3-il)acético (51,5 mg) e metóxido de sódio (7 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 h sob atmosfera de hidrogênio de 0,7 MPa. A mistura de reação foi quantificada por HPLC. Como um resultado, o excesso enantiomérico foi de 86,2 % e o rendimento foi de 88,4%.

(condições de cromatografia líquida de alto desempenho)

coluna: CHIRALPAK AS-H (produzido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvel: n-hexano/2-propanol/trifluoroacetato (relação de volume: 95/5/0,1)

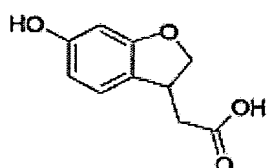
vazão: 1,0 mL/min

detecção: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

tempo de retenção: 22 minutos (93,1 %), 24 min (6,9 %)

Exemplo 17 forma opticamente ativa de ácido (6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)acético



Em uma mistura de trifluorometanossulfonato de (1,5-ciclooctadieno)ródio (47 mg) e (S,S)-Et-FerroTANE (44 mg), foi adicionado metanol (15 mL) suficientemente substituído por gás argônio, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. Em uma mistura de ácido (6-hidróxi-1-benzofuran-3-il)carboxílico (1,92 g) e metóxido de sódio (270 mg), foi adicionado metanol (35 mL) suficientemente substituído por gás argônio. A solução de metanol preparada antes foi adicionada a ela, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2h sob atmosfera de hidrogênio de 0,7 MPa. A mistura de reação foi quantificada por HPLC. Como um resultado, o excesso enantiomérico foi de 91,2 % e o rendimento foi de 98,5%.
(condições de cromatografia líquida de alto desempenho) coluna: CHIRALPAK AD-H (produzido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvel: n-hexano/etanol/trifluoroacetato (relação de volume: 90/10/0,1)

vazão: 1,0 mL/min

deteção: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

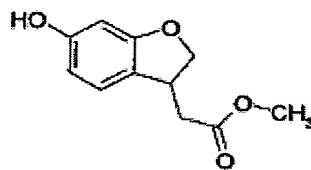
tempo de retenção: 27 minutos (4,4 %), 29 min (95,6 %)

A mistura de reação foi neutralizada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro, naturalmente filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica, para fornecer cristais incolores (1,56 g). 80,5 % de rendimento, excesso enantiomérico de 90,3 %.

^1H RMN (400 MHz, tetraidrofuran- d_6) δ : 2,43 (1H, dd, $J=16$, 11Hz), 2,67 (1H, dd, $J=16$, 11Hz), 3,67 (1H, m), 4,15 (1H, dd, $J=9$ Hz) 4,64 (1H, t-igual, $J=9$ Hz), 6,13 (1H, d, $J=2$ Hz), 6,20 (1H, dd, $J=8$, 2Hz), 6,93

(1H, d, J=8Hz) 8,03(1H, br s), 10,9(1H, s).

Exemplo 18 [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila



Em uma mistura de trifluorometanossulfonato de (1,5-ciclooctadieno)ródio (656 mg) e (S,S)-Et-FerroTANE (620 mg), foi adicionado metanol (200 mL) suficientemente substituído por gás argônio e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. Em uma mistura de (6-hidróxi-1-benzofuran-3-il)acetato (26,1 g) e metóxido de sódio (3,8 mg), foi adicionado metanol (500 mL) suficientemente substituído por gás argônio. A solução de metanol preparada antes foi adicionada a ela, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2h sob atmosfera de hidrogênio de 0,7 MPa. A mistura de reação foi quantificada por HPLC. Como um resultado, o excesso enantiomérico foi de 90,8 % , o rendimento foi quantitativo.

(condições de cromatografia líquida de alto desempenho) coluna: CHIRALPAK AD-H (produzido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvel: n-hexano/etanol/trifluoroacetato (relação de volume: 90/10/0,1)

vazão: 1,0 mL/min

detecção: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

tempo de retenção: 27 minutos (4,6 %), 29 min (95,4 %)

A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre ácido clorídrico diluído e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro, naturalmente filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em metanol (200 mL), ácido sulfúrico concentrado (14,9 mL) foi

adicionado a 0 °C, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 1,5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água gelada foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com carbonato hidrogenado de sódio aquoso saturado e salmoura saturada, secado sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila), para fornecer o composto do título (26,3 g, 93% de rendimento) como um sólido marrom pálido. Este produto foi purificado pelas seguintes condições de cromatografia líquida de alto desempenho, para fornecer o composto do título (24,4 g, excesso enantiomérico de 99,6%, 93% de rendimento).

(condições de cromatografia líquida de alto desempenho)

coluna: CHIRALPAK AD (produzido por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

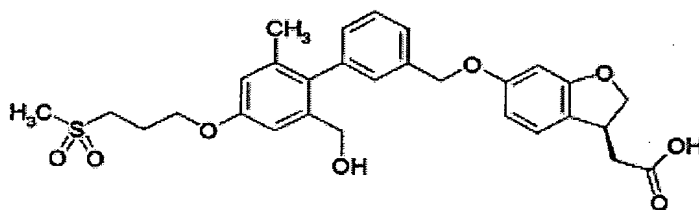
fase móvel: n-hexano/2-propanol (relação de volume: 88/12)

vazão: 60 mL/min

deteção: UV (220 nm)

temperatura: 30 °C

Exemplo 19 ácido [(3S)-6-({2'-(hidroximetil)-6'-metil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético



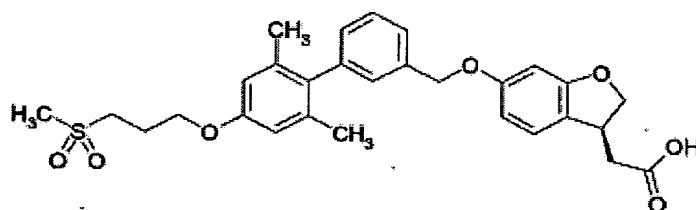
Em uma solução de [(3S)-6-({2'-(acetoximetil)-6'-metil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (1,11 g, 1,86 mmol) em um solvente misturado de metanol (4 mL) e tetraidrofurano (8 mL), foi adicionada solução aquosa de

hidróxido de sódio 2 M (2 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida.

5 O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 50:50 - 100:0) e preparativa HPLC e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (0,508 g, 51% de rendimento) como cristais incolores.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,00(3H, s), 2,30-2,41 (2H, m), 2,55-2,67
10 (1H, m), 2,72-2,81(1H, m), 2,96(3H, s), 3,23-3,31 (2H, m), 3,73- 3,85(1H, m), 4,16(2H, t, J=5,9Hz), 4,25-4,34 (3H, m), 4,69- 4,78(1H, m), 5,08(2H, s), 6,40-6,50 (2H, m), 6,74 (1H, d, J=2,7Hz), 6,93 (1H, d, J=2,7Hz), 7,00-7,10(2H, m), 7,16(1H, s), 7,36-7,46(2H, m).

Exemplo 20 hidrato 0,5 de ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metoxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-il] acético



Ácido [(3S)-6-({2',6'-Dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metoxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-il]acético foi recristalizado de etanol-água, para fornecer o composto do título como cristais incolores. 85%
20 de rendimento.

Análise elementar para C₂₉H₃₂O₇S.0.5 H₂O

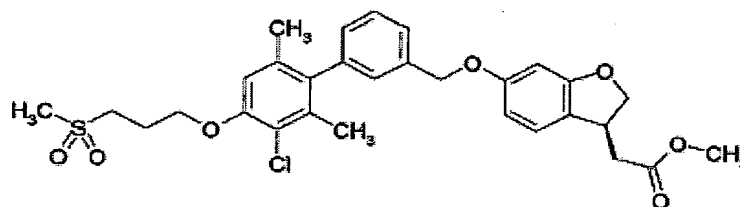
Calculado: C, 66,39; H, 6,15.

Encontrado: C, 66,23; H, 6,14.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,99 (6H, s), 2,29-2,41 (2H, m), 2,61 (1H,
25 dd, J=16,9, 9,2Hz), 2,81 (1H, dd, J=16,9, 5,5Hz), 2,97 (3H, s), 3,23-3,31 (2H, m), 3,75-3,87 (1H, m), 4,13(2H, t, J=5,8Hz), 4,28(1H, dd, J=9,1, 6,0Hz), 4,76

(1H, t, J=9,1Hz), 5,06(2H, s), 6,44-6,52(2H, m), 6,64(2H, s), 7,02-7,10(2H, m), 7,16(1H, s), 7,35-7,46(2H, m).

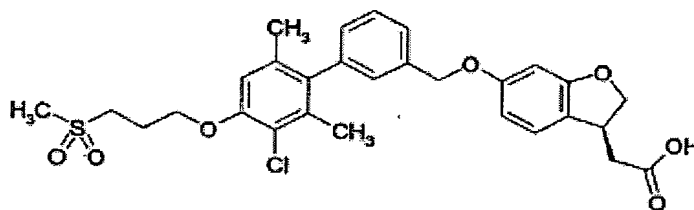
Exemplo 21 [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila



5 Da mesma maneira como no Exemplo de Referência 18, o composto do título foi obtido como um óleo viscoso incolor de {(3S)-6-[(3'-cloro-4'-hidróxi-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metóxi]-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metila e 3-(metilsulfonil)propil 4-metilbenzenossulfonato. 88% de rendimento.

10 MS m/z 573 (M + H)+.

Exemplo 22 ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético



15 Em uma solução de [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metila (0,676 g, 1,18 mmol) em um solvente misturado de metanol (2 mL) e tetraidrofurano (4 mL), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1,2 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de dietil éter-acetato de etila, para

20

fornecer o composto do título (0,418 g, 63% de rendimento) como cristais incolores.

MS m/z 559 (M + H)⁺.

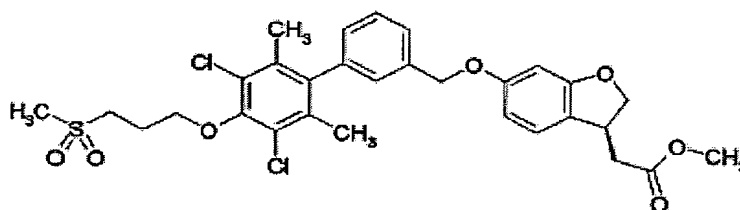
Análise elementar para C₂₉H₃₁ClO₇S

5

Calculado: C, 62,30; H, 5,59.

Encontrado: C, 62,03; H, 5,58.

Exemplo 23 [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila



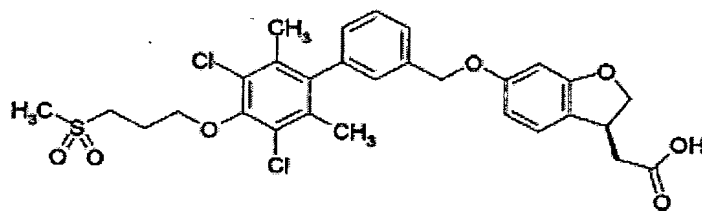
Uma solução de [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,237 g, 1,14 mmol), {3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metanol (0,475 g, 1,14 mmol) e tributilfosfina (0,453 mL, 1,82 mmol) em tolueno (18 mL) foi agitada, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,459 g, 1,82 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h sob atmosfera de nitrogênio.

Hexano (9 mL) foi adicionado à mistura de reação, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 30:70 - 70:30), para fornecer o composto do título (0,622 g, 89% de rendimento) como um óleo amarelo.

20

MS m/z 607 (M + H)⁺.

Exemplo 24 ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético



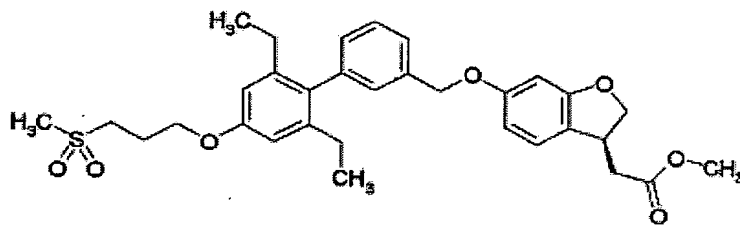
Em uma solução de [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,617 g, 1,02 mmol) em um solvente misturado de metanol (2 mL) e tetraidrofurano (4 mL), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água, acidificada com 10% de solução aquosa de ácido cítrico e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (0,520 g, 86% de rendimento) como cristais incolores. MS m/z 593 (M + H)⁺.

Análise elementar para C₂₉H₃₀Cl₂O₇S

Calculado: C, 58,69; H, 5,09.

Encontrado: C, 58,69; H, 4,99.

Exemplo 25 [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de etila

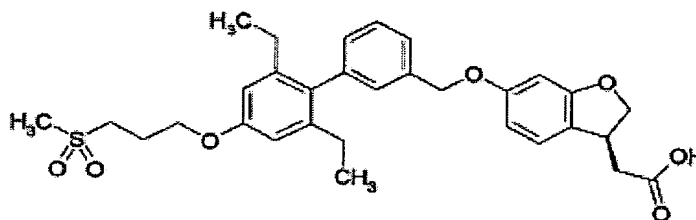


Uma solução de [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,208 g, 1,00 mmol), {2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metanol (0,377 g, 1,00 mmol) e tributilfosfina (0,399 mL, 1,60 mmol) em tolueno (16 mL) foi agitada, 1, 1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol) foi adicionada e a mistura

foi agitada à temperatura ambiente por 2 h sob atmosfera de nitrogênio. Hexano (8 mL) foi adicionado à mistura de reação, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 30:70 - 70:30), para fornecer o composto do título (0,526 g, 93% de rendimento) como um óleo amarelo.

MS m/z 567 (M + H)⁺.

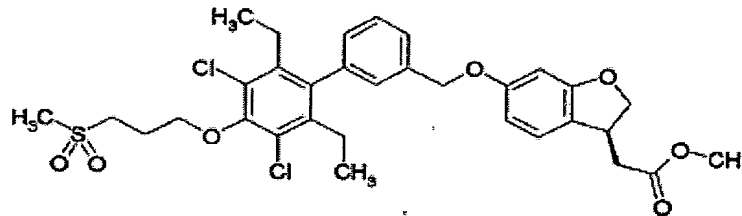
Exemplo 26 ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético



Em uma solução de [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metila (0,521 g, 0,919 mmol) em um solvente misturado de metanol (2 mL) e tetraidrofurano (4 mL), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C por 1,5 h. A mistura de reação foi diluída com água, acidificada com 10% de solução aquosa de ácido cítrico e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de acetato de etila-heptano, para fornecer o composto do título (0,413 g, 81% de rendimento) como cristais incolores. MS m/z 553 (M + H)⁺.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,98(6H, t, J=7,5Hz), 2,22-2,42 (6H, m), 2,55- 2,66(1H, m), 2,75-2,85(1H, m), 2,97(3H, s), 3,25-3,33 (2H, m), 3,74-3,86(1H, m), 4,15(2H, t, J=5,7Hz), 4,28 (1H, dd, J=9,1, 6,1Hz), 4,75(1H, t, J=9,1Hz), 5,07(2H, s), 6,43-6,51 (2H, m), 6,66(2H, s), 7,04(1H, d, J=8,3Hz), 7,06-7,12(1H, m), 7,18(1H, s), 7,35-7,45 (2H, m).

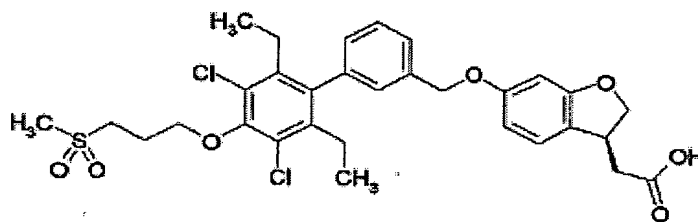
Exemplo 27 [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila



Da mesma maneira como no Exemplo 23, o composto do título foi obtido como um óleo incolor de [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila e {3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metanol. 74% de rendimento.

MS m/z 635 (M + H)⁺.

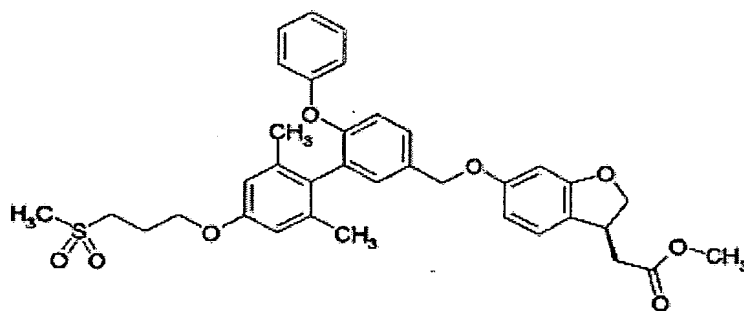
Exemplo 28 ácido[(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético



Da mesma maneira como no Exemplo 24, o composto do título foi obtido como cristais incolores de [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila. 66% de rendimento.

MS m/z 621 (M + H)⁺.

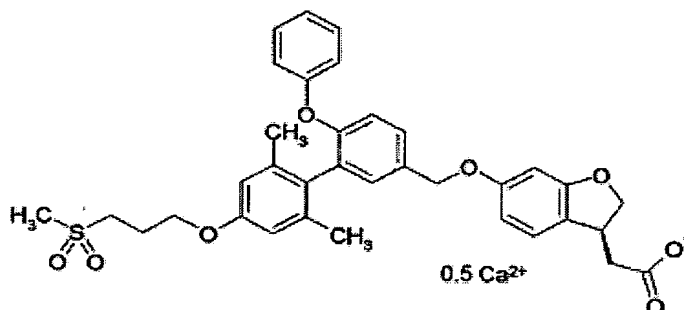
Exemplo 29 [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila



Da mesma maneira como no Exemplo 5, o composto do título foi obtido como um óleo incolor de metil [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propóxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila. 99% de rendimento.

5 MS m/z 631 (M + H)⁺.

Exemplo 30 sal de cálcio 0,5 do ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético

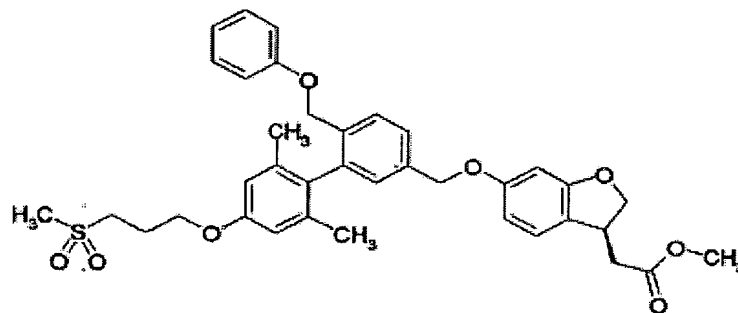


10 Em uma solução de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila (0,371 g, 0,588 mmol) em um solvente misturado de metanol (2 mL) e tetraidrofurano (4 mL), foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (0,6 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M
15 e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica (acetato de etila:hexano = 40:60 - 100:0), para fornecer um óleo (0,342 g). O óleo

obtido foi dissolvido em um solvente misturado de metanol (2 mL) e água (1 mL), e solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (0,555 mL) foi adicionada. Solução aquosa de cloreto de cálcio 1 M (0,333 mL) foi adicionada a ela. O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e secado, para
 5 fornecer o composto do título (0,256 g, 68% de rendimento) como um pó incolor.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 1,95(6H, s), 2,01-2,29(3H, m), 2,43-2,55 (1H, m), 3,01(3H, s), 3,20-3,29 (2H, m), 3,62-3,74 (1H, m), 4,04(2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,11-4,19(1H, m), 4,68 (1H, t, $J=8,9\text{Hz}$), 4,99(2H, s), 6,36-6,43(2H, m), 6,64(2H, s), 6,79-6,85 (2H, m), 6,95(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,00-7,12(2H, m), 7,16(1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,23- 7,31 (2H, m), 7,37 (1H, dd, $J=8,5, 2,0\text{Hz}$).

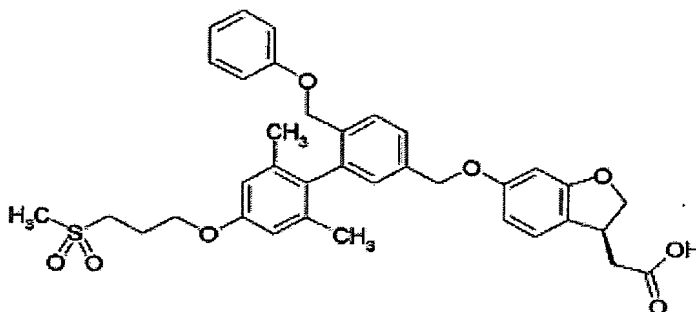
Exemplo 31 [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila
 15 metila



Da mesma maneira como no Exemplo 1, o composto do título foi obtido como um óleo incolor de {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metanol e [(3S)-6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila. 72% de rendimento.
 20 ^1H RMN (CDCl_3) δ : = 1,95(6H, s), 2,28-2,41 (2H, m), 2,55(1H, dd, $J=16,5, 9,1\text{Hz}$), 2,74 (1H, dd, $J=16,5, 5,4\text{Hz}$), 2,95(3H, s), 3,22-3,31(2H, m), 3,71 (3H, s), 3,74-3,87(1H, m), 4,11(2H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 4,26(1H, dd, $J=9,0, 6,1\text{Hz}$), 4,64 (2H, s), 4,75(1H, t, $J=9,0\text{Hz}$), 5,06(2H, s), 6,43-6,50 (2H, m), 6,62(2H, s), 6,77- 6,84(2H, m), 6,87-6,95 (1H, m), 7,01(1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,12(1H, d,

$J=1,5\text{Hz}$), 7,18-7,26(2H, m), 7,44 (1H, dd, $J=7,9$, 1,8Hz), 7,65 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$).

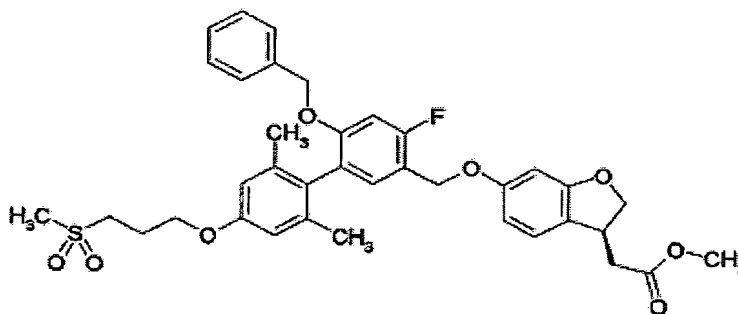
Exemplo 32 ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi] -6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético



5 Da mesma maneira como no Exemplo 2, o composto do título foi obtido como um óleo incolor de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4' -[3-(metilsulfonil)propóxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila. 99% de rendimento.

10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ δ : 1,95 (6H, s), 2,28-2,42 (2H, m), 2,61 (1H, dd, $J=16,7$, 9,1Hz), 2,80(1H, dd, $J=16,7$, 5,3Hz), 2,95(3H, s), 3,21-3,33 (2H, m), 3,73-3,88 (1H, m), 4,11(2H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 4,28 (1H, dd, $J=9,1$, 6,,1Hz), 4,64(2H, s), 4,75 (1H, t, $J=8,9\text{Hz}$), 5,06(2H, s), 6,42-6,52 (2H, m), 6,62(2H, s), 6,77-6,97(3H, m), 7,00-7,26(4H, m), 7,40-7,50 (1H, m), 7,65(1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

15 **Exemplo 33** [(3S)-6-({6-(benzilóxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metila

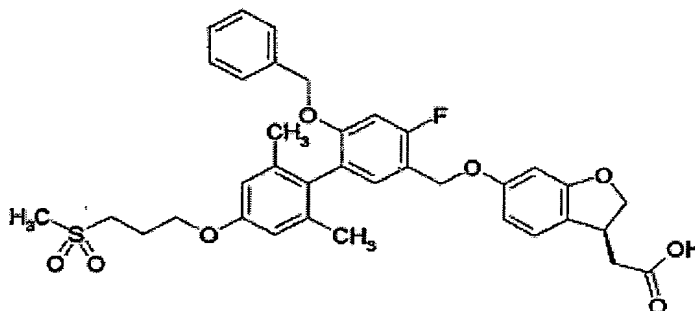


Da mesma maneira como no Exemplo 5, o composto do título

foi obtido como um óleo incolor de [(3S)-6-({6-(benzilóxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila. 78% de rendimento.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,97,(6H, s), 2,29-2,41 (2H, m), 2,54(1H, dd, J=16,3, 9,1Hz), 2,73 (1H, dd, J=16,3, 5,3Hz), 2,95(3H, s), 3,22-3,32 (2H, m), 3,71(3H, s), 3,73-3,86 (1H, m), 4,12(2H, t, J=5,7Hz), 4,25(1H, dd, J=9,1, 6,1Hz), 4,73(1H, t, J=9,1Hz), 5,01(4H, s), 6,41-6,50(2H, m), 6,64(2H, s), 6,74 (1H, d, J=11,7Hz), 7,00(1H, d, J=8,0Hz), 7,09(1H, d, J=8,7Hz), 7,14-7,34 (5H, m).

10 **Exemplo 34** ácido [(3S)-6-({6-(benzilóxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético



Da mesma maneira como no Exemplo 2, o composto do título foi obtido como um pó amorfo incolor de [(3S)-6-({6-(benzilóxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metila. 81% de rendimento.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,97(6H, s), 2,29-2,41 (2H, m), 2,60 (1H, dd, J=16,6, 9,1Hz), 2,79 (1H, dd, J=16,6, 5,6Hz), 2,95(3H, s), 3,23-3,31(2H, m), 3,74-3,86 (1H, m), 4,12(2H, t, J=5,7Hz), 4,28 (1H, dd, J=9,1, 6,0Hz), 4,75 (1H, t, J=9,1Hz), 5,02(4H, s), 6,42-6,50(2H, m), 6,64(2H, s), 6,74(1H, d, J=11,7Hz), 7,04(1H, d, J=8,1Hz), 7,09(1H, d, J=8,7Hz), 7,14-7,21(2H, m), 7,22- 7,34 (3H, m).

Exemplo de formulação 1 (produção de cápsula)

1) composto do Exemplo 1

30 mg

2) celulose microcristalina	10 mg
3) lactose	19 mg
4) estearato de magnésio	1 mg
total:	60 mg

5 Os 1), 2), 3) e 4) acima mencionados são misturados e enchidos em uma cápsula de gelatina.

Exemplo de Formulação 2 (produção de tablete)

1) composto do Exemplo 1	30 g
2) lactose	50 g
10 3) amido de milho	15 g
4) carboximetilcelulose de cálcio	44 g
5) estearato de magnésio	1 g
1000 tabletes total	140 g

15 A quantidade total dos acima mencionados 1), 2) e 3) e 30 g de 4) são amassados com água, secados a vácuo e granulados. O pó granulado é misturado com 14 g de 4) e 1 g de 5) e transformado em tablete com uma máquina de formação de tablete. Deste modo, são obtidos 1000 tabletes contendo 30 mg do composto do Exemplo 1 por tablete.

20 **Exemplo Experimental 1** ação moduladora da função do receptor (ação agonista) sobre GPR40 derivado de humano.

25 Uma linhagem de células CHO estável expressando GPR40 derivado de humano foi usada para determinar a atividade agonista. Exceto se particularmente descrito, a linhagem de células CHO foi cultivada em meio α -MEM (Invitrogen ou Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) completado com 10 % de soro de bezerro fetal dialisado (TRA Thermo Electron).

Um dia após o ensaio, as células cultivadas a próximo da confluência foram enxaguadas com PBS (Invitrogen), separadas usando-se 0,5 mM de EDTA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e recuperadas por centrifugação. As células obtidas foram contadas e diluídas em 3×10^5 células

por 1 mL de meio. As células foram distribuídas em uma placa de fundo transparente preto de 96 poços (Coster) em 100 μ L por poço e cultivadas durante a noite em um incubador de CO₂. Nas células CHO preparadas desta maneira foram adicionados vários compostos de teste e a variação da
5 concentração de cálcio intracelular foi medida empregando-se FLIPR (Molecular Device) ou Cell lux (PerkinElmer). Para medição da variação da concentração de cálcio intracelular empregando-se FLIPR ou Cell Lux, o seguinte pré-tratamento foi realizado.

Adicionar corante de fluorescência Fluo3-AM (Molecular
10 Device) nas células, BSA livre de ácido graxo foi adicionado ao meio α -MEM na concentração final de 0,1 %, para fornecer um tampão de ensaio. Uma solução de corante de fluorescência foi preparada dissolvendo-se 500 nM de Probenecid em NaOH 1 N, adicionando-se a solução ao tampão do ensaio na
15 concentração final de 2,5 mM, e a solução resultante (10 mL) foi adicionada a um frasco do componente A (Molecular Device). O meio da placa de fundo transparente preto de 96 poços em que as células CHO foram semeadas um dia antes do ensaio, foi removido. As células foram lavadas com D-PBS(-), 50 μ L de tampão de ensaio (meio α -MEM adicionado com BSA livre de ácido graxo, concentração final de 0,1 %) foram ainda adicionados nelas e as
20 células foram cultivadas a 37 °C por 60 minutos em um incubador de CO₂. Em seguida, uma solução de corante de fluorescência foi distribuída em 100 μ L por poço, e as células foram cultivadas em um incubador de CO₂ por 1 h, para permitir a entrada do corante de fluorescência.

Durante este tempo, o composto de teste foi diluído em uma
25 dada concentração com o tampão de ensaio, e distribuído em uma placa de 96-poços de polipropileno (placa de amostra) em 100 μ L. A placa de células e a placa de amostra foram simultaneamente colocadas no FLIPR ou Cell Lux. Após o pré-tratamento precedente, a variação da concentração de cálcio intracelular após a adição de 50 μ L de vários compostos de teste foi medida

empregando-se FLIPR ou Cell Lux. Dos resultados, a atividade agonista de cada composto (1 μM) foi calculada como um valor da atividade relativa, quando a atividade de 10 μM de ácido γ -linolênico (agonista de GPR40) era de 100 %. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

5 FLIPR foi empregado para o ensaio dos compostos dos Exemplos 2, 6, 8, 10, 11 e 13, e Cell Lux foi empregado para o ensaio dos compostos dos Exemplos 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 e 34.

Tabela 1

Composto No.	Valor da atividade relativa
Exemplo 2	107
Exemplo 6	102
Exemplo 8	112
Exemplo 10	114
Exemplo 11	120
Exemplo 13	125
Exemplo 19	118
Exemplo 20	118
Exemplo 22	121
Exemplo 24	96
Exemplo 26	101
Exemplo 28	92
Exemplo 30	108
Exemplo 32	104
Exemplo 34	119
ácido γ -linoleico	100

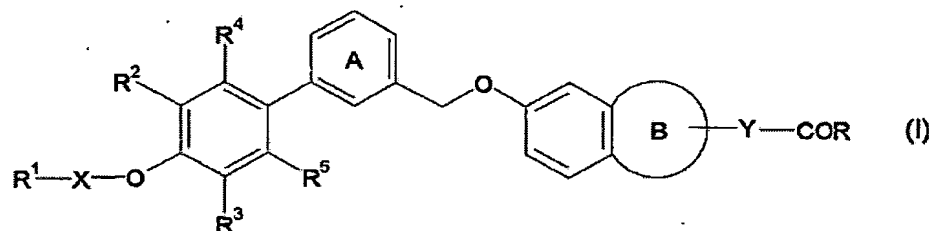
Aplicabilidade Industrial

10 Os compostos da presente invenção têm uma superior ação moduladora da função do receptor de GPR40 e são úteis como secretagogos de insulina ou agentes para a profilaxia ou tratamento de diabetes e similares.

Este pedido é baseado no pedido de patente No. 177099/2006 depositado no Japão, cujo conteúdo são incorporados aqui por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I):



em que

5 R^1 é R^6 -SO₂- (em que R^6 é um substituinte) ou um grupo 1,1-dioxidotetrahidropirânica opcionalmente substituído;

X é uma ligação ou um grupo hidrocarboneto divalente;

R^2 e R^3 são os mesmos ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo hidróxi opcionalmente substituído;

10 R^4 e R^5 são os mesmos ou diferentes e cada um é um grupo C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por grupo(s) hidróxi;

o anel A é um anel benzeno opcionalmente tendo ainda substituinte(s) selecionado(s) de um átomo de halogênio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, um grupo hidróxi opcionalmente substituído e um grupo amino opcionalmente substituído;

o anel B é um anel de 5 a 7 membros;

Y é uma ligação ou CH₂; e

R é um grupo hidróxi opcionalmente substituído;

ou um sal do mesmo.

20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de R^1 ser R^6 -SO₂- (em que R^6 é um substituinte).

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de R^6 ser um grupo C₁₋₆ alquila.

25 4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de X ser um grupo C₁₋₆ alquilenos.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de R² e R³ serem os mesmos ou diferentes e cada um ser um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de R⁴ e R⁵ serem os mesmos ou diferentes e cada um ser um grupo C₁₋₆ alquila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do anel A ser um anel benzeno não substituído.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o anel B ser tetraidrofurano.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de Y ser CH₂.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de R ser um grupo hidróxi.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado de

ácido [(3S)-6-({4'-[(4-hidróxi-1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)metóxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]bifenil-3-il}metóxi)-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il]acético, e

ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propóxi]

bifenil-3-il} metóxi)-2,3-diidro-1- benzofuran-3-il] acético;

12. Pró-droga, caracterizada pelo fato de ser do composto como definido na reivindicação 1.

13. Modulador da função do receptor GPR40, caracterizado pelo fato de compreender o composto como definido na reivindicação 1 ou uma pró-droga do mesmo.

14. Agente farmacêutico, caracterizado pelo fato de compreender o composto como definido na reivindicação 1 ou uma pró-droga do mesmo.

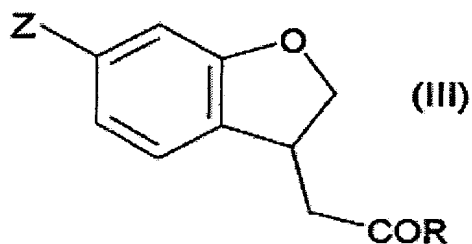
15. Agente farmacêutico de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de ser um agente para a profilaxia ou tratamento de diabetes.

16. Método para a profilaxia ou tratamento de diabetes em um mamífero, caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade eficaz do composto como definido na reivindicação 1 ou uma pró-droga do mesmo ao mamífero.

17. Uso do composto como definido na reivindicação 1 ou uma pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um agente para a profilaxia ou tratamento de diabetes.

18. Composto, caracterizado pelo fato de ser ácido (6-hidróxi-2,3-diidro-1-benzofuran-3-il)acético ou um sal do mesmo.

19. Método de produção de uma forma opticamente ativa de um composto representado pela fórmula (III):



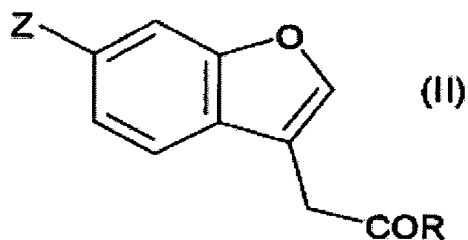
em que

Z é um átomo de halogênio ou um grupo hidróxi

opcionalmente substituído; e

R é um grupo hidróxi opcionalmente substituído, ou um sal do mesmo,

5 caracterizado pelo fato de compreender submeter um composto representado pela fórmula (II):

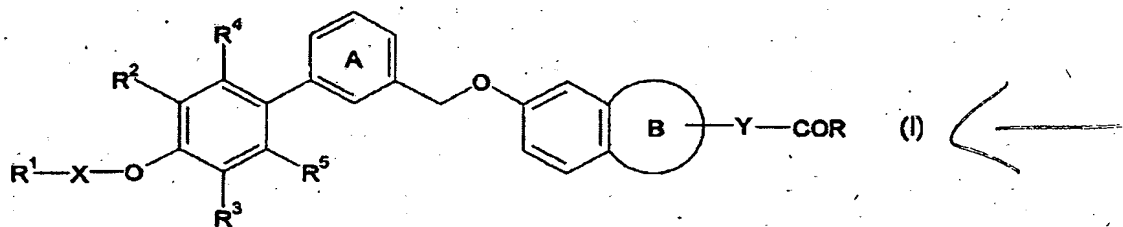


em que cada símbolo é como definido acima, ou um sal do mesmo, a uma reação de redução assimétrica.

RESUMO

“COMPOSTO, PRÓ-DROGA, MODULADOR DA FUNÇÃO DO RECEPTOR GPR40, AGENTE FARMACÊUTICO, USO DO COMPOSTO, E, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA FORMA OPTICAMENTE ATIVA DE UM COMPOSTO”

A presente invenção fornece um composto representado pela fórmula (I):



em que cada símbolo é como definido na descrição ou um sal do mesmo. O composto ou um sal do mesmo, ou uma pró-droga do mesmo, tem uma ação moduladora da função do receptor GPR40 e é útil como um secretagogo de insulina ou um agente para a profilaxia ou tratamento de diabetes e similares.