

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

|  |   |           |
|--|---|-----------|
| (22) Data de pedido: <b>2007.06.26</b>                             | (73) Titular(es):<br><b>TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED</b>         |           |
| (30) Prioridade(s): <b>2006.06.27 JP 2006177099</b>                | <b>1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU</b>                                    |           |
| (43) Data de publicação do pedido: <b>2010.11.10</b>               | <b>OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045</b>  | <b>JP</b> |
| (45) Data e BPI da concessão: <b>2013.12.25</b><br><b>050/2014</b> | (72) Inventor(es):<br><b>TSUNEO YASUMA</b>                                | <b>JP</b> |
|  | <b>NOBUYUKI NEGORO</b>  | <b>JP</b> |
|  | <b>MASAYUKI YAMASHITA</b>   | <b>JP</b> |
|  | <b>MASAHIRO ITOU</b>  | <b>JP</b> |
|  | (74) Mandatário:<br><b>ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO</b> |           |
|  | <b>RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA</b>                           | <b>PT</b> |

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS CÍCLICOS FUNDIDOS COMO MODULADORES DO RECEPTOR GPR40**

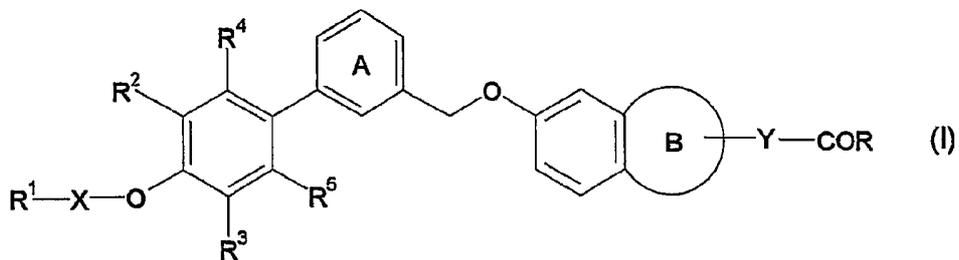
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UM COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA (I): EM QUE CADA SÍMBOLO É COMO DEFINIDO NA DESCRIÇÃO, OU UM SEU SAL, EM ASSOCIAÇÃO COM UM INIBIDOR DE DIPEPTIDIL-PEPTIDASE IV, UMA PREPARAÇÃO DE INSULINA, UM MODULADOR DA FUNÇÃO DE PPAR, UM INIBIDOR DE  $\alpha$ -GLUCOSIDASE, UMA BIGUANIDA, UMA SULFONILUREIA, MITIGLINIDA OU SEU HIDRATO DE SAL DE CÁLCIO OU NATEGLINIDA.

## RESUMO

### "COMPOSTOS CÍCLICOS FUNDIDOS COMO MODULADORES DO RECEPTOR GPR40"

A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto representado pela fórmula (I):



em que cada símbolo é como definido na descrição, ou um seu sal, em associação com um inibidor de dipeptidil-peptidase IV, uma preparação de insulina, um modulador da função de PPAR, um inibidor de  $\alpha$ -glucosidase, uma biguanida, uma sulfonilureia, mitiglinida ou seu hidrato de sal de cálcio ou nateglinida.

## DESCRIÇÃO

### "COMPOSTOS CÍCLICOS FUNDIDOS COMO MODULADORES DO RECEPTOR GPR40"

#### Campo técnico

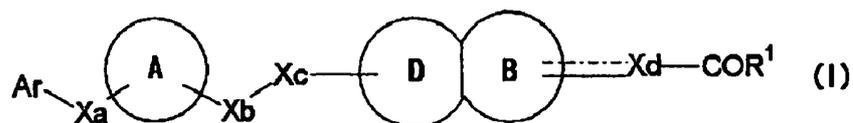
A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo compostos cíclicos fundidos possuindo uma acção moduladora da função do receptor GPR40.

#### Antecedentes da Invenção

Os compostos seguintes foram descritos como agonistas do receptor GPR40 úteis como agentes para a profilaxia ou tratamento de diabetes e semelhantes.

(1) O documento WO2004/041266 divulga um regulador da função do receptor GPR40 compreendendo um composto possuindo um anel aromático e um grupo capaz de libertar um catião.

(2) O documento WO2004/106276 divulga um composto representado pela fórmula (I) seguinte:



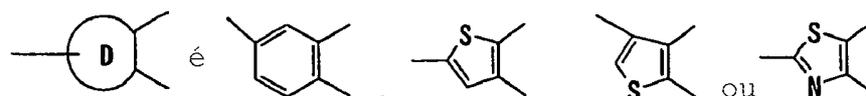
em que

Ar é um grupo cíclico opcionalmente substituído;

anel A é um anel opcionalmente substituído (o anel não deve ser tiazole, oxazole, imidazole e pirazole);

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

Xc é O, S, SO ou SO<sub>2</sub>;

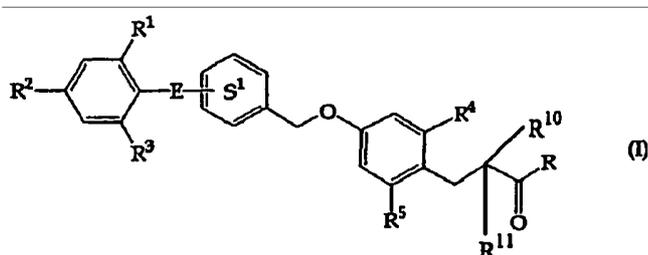


anel B é um anel de 5 a 7 membros;

Xd é uma ligação, CH ou CH<sub>2</sub>; e

R<sup>1</sup> é um grupo hidroxilo opcionalmente substituído.

(3) O documento WO2005/063729 divulga um composto representado pela fórmula (I) seguinte:



em que

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são, cada, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo hidroxilo opcionalmente substituído;

R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são, cada, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

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

$R^2$  é um átomo de halogéneo, um grupo nitro, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, um grupo hidroxilo opcionalmente substituído, um grupo amino opcionalmente substituído, um grupo mercapto opcionalmente substituído, um grupo acilo opcionalmente substituído ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído;

E é uma ligação, um grupo alquilenos  $C_{1-4}$  opcionalmente substituído,  $-W^1-O-W^2-$ ,  $-W^1-S-W^2-$  ou  $-W^1-N(R^6)-W^2-$  (em que  $W^1$  e  $W^2$  são, cada, uma ligação ou um grupo alquilenos  $C_{1-3}$  opcionalmente substituído e  $R^6$  é um átomo de hidrogénio, um grupo acilo opcionalmente substituído ou um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído e

anel  $S^1$  é ainda opcionalmente substituído com substituinte(s) seleccionado(s) de um átomo de halogéneo, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, um grupo hidroxilo opcionalmente substituído e um grupo amino opcionalmente substituído;

com a condição de que  $R^1$  e  $R^3$  não devem ser simultaneamente H.

No entanto, nenhum dos documentos divulga concretamente os compostos da presente invenção.

Os compostos seguintes foram descritos como compostos de di-hidrobenzofurano úteis como intermediários sintéticos.

(1) O documento WO2004/10627 divulga o (6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

(2) Helvetica Chimica Acta (1982), 65(6), 1837-1852 divulga a resolução óptica de 7-metoxi-3-(carboximetil)-2,3-di-hidrobenzofurano.

(3) O documento W001/14358 divulga a resolução óptica de 3-(carboximetil)-2,3-di-hidrobenzofurano.

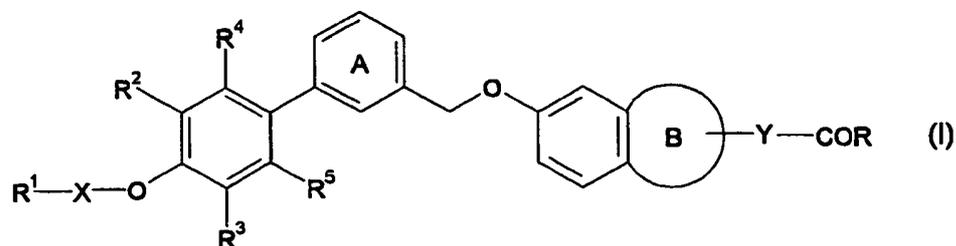
### **Divulgação da Invenção**

A presente invenção tem como objectivo proporcionar composições farmacêuticas compreendendo compostos cíclicos fundidos possuindo uma acção moduladora da função do receptor GPR40, os quais são úteis como agentes para a profilaxia ou tratamento de diabetes e semelhantes.

A actual requerente realizou intensivamente vários estudos e determinou que os compostos representados pela fórmula (I) seguinte têm inesperadamente uma maior actividade agonista do receptor GPR40, mostram propriedades superiores como produtos farmacêuticos, tais como estabilidade e semelhantes, em particular, têm toxicidade baixa e mostram uma farmacocinética boa, tais como sustentabilidade no sangue e semelhantes, com base na estrutura química específica dos mesmos; e, por conseguinte, podem ser agentes farmacêuticos seguros e úteis para a profilaxia ou tratamento de patologias ou doenças relacionadas com o receptor GPR40 em mamíferos, o que resultou na realização da presente invenção.

Por conseguinte, a presente invenção refere-se a

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



em que

R<sup>1</sup> é R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>- (em que R<sup>6</sup> é um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>)

X é uma ligação ou um grupo hidrocarboneto bivalente;

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são iguais ou diferentes e é, cada, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo hidroxilo opcionalmente substituído;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são iguais ou diferentes e é, cada, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído com grupo(s) hidroxilo;

anel A é um anel benzeno possuindo ainda opcionalmente substituinte(s) seleccionado(s) de um átomo de halogéneo, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, um grupo hidroxilo opcionalmente substituído e um grupo amino opcionalmente substituído;

anel B é um anel de 5 a 7 membros;

Y é uma ligação ou CH<sub>2</sub>; e

R é um grupo hidroxilo opcionalmente substituído, ou um seu sal em associação com um inibidor de dipeptidil-peptidase IV, uma preparação de insulina, um modulador da função de PPAR, um inibidor de α-glucosidase, uma biguanida, uma sulfonilureia, mitoglinida ou seu hidrato de sal de cálcio ou nateglinida.

[2] A composição farmacêutica de 1, em que X é um grupo alquilenos  $C_{1-6}$ .

[3] A composição farmacêutica de 1, em que  $R^2$  e  $R^3$  são iguais ou diferentes e é, cada, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogénio ou um grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

[4] A composição farmacêutica de 1, em que  $R^4$  e  $R^5$  são iguais ou diferentes e é, cada, um grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

[5] A composição farmacêutica de 1, em que o anel A é um anel benzeno não substituído.

[6] A composição farmacêutica de 1, em que o anel B é tetra-hidrofurano.

[7] A composição farmacêutica de 1, em que Y é  $CH_2$ .

[8] A composição farmacêutica de 1, em que R é um grupo hidroxilo.

[9] A composição farmacêutica de 1, em que o composto representado pela fórmula (I) é seleccionado de

ácido  $[(3S)-6-((2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il)metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético;$

ácido  $[(3S)-6-((3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il)metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético;$

ácido  $[(3S)-6-((3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il)metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético;$

ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-9'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético; e

ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético.

[10] A composição farmacêutica de 1, a qual é o ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético em associação com pioglitazona ou o seu cloridrato.

[11] A composição farmacêutica de 1, a qual é o ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético em associação com metformina ou o seu cloridrato.

[12] A composição farmacêutica de 1, a qual é o ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético em associação com alogliptina ou o seu benzoato.

[13] A composição farmacêutica de 1, a qual é o ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético em associação com 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-di-hidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo ou o seu succinato.

[14] A composição farmacêutica de qualquer um de 1 a 13 para ser utilizada na profilaxia ou tratamento de diabetes.

Os compostos da presente divulgação têm uma actividade agonista do receptor GPR40 superior, mostram propriedades superiores como produtos farmacêuticos, tais como estabilidade e semelhantes, em particular, têm toxicidade baixa e mostram uma cinética boa, tais como sustentabilidade no sangue e semelhantes, e, por conseguinte, podem ser seguros e úteis para a profilaxia ou tratamento de patologias ou doenças relacionadas com o receptor GPR40 em mamíferos.

[Descrição detalhada da Invenção]

Salvo indicação em contrário, como o "átomo de halogéneo" na presente descrição podem ser mencionados um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo e um átomo de iodo.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, um "grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído", um "grupo alcenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído", um "grupo alcinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído", um "grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente substituído", um "grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído", um "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente substituído" e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo,

terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo alcenilo C<sub>2-6</sub>" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 5-hexen-1-ilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo alcinilo C<sub>2-6</sub>" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, 2-butin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 5-hexin-1-ilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo arilo C<sub>6-14</sub>" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo e semelhantes. O arilo C<sub>6-14</sub> pode ser parcialmente saturado, e como o arilo C<sub>6-14</sub> parcialmente saturado pode ser mencionado, por exemplo, tetra-hidronaftilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, benzilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 2-bifenililmetilo, 3-bifenililmetilo, 4-bifenililmetilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo hidroxilo opcionalmente substituído” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, um “grupo hidroxilo”, um “grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído”, um “grupo heterociclíloxilo opcionalmente substituído”, um “grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído”, um “grupo aralquiloxilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente substituído” e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxilo C<sub>1-6</sub>” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, metoximetoxilo, metoxietoxilo, etoximetoxilo, etoxietoxilo e semelhantes.

Como o “grupo heterociclíloxilo” na presente descrição pode ser mencionado, um grupo hidroxilo substituído com um “grupo heterocíclico” abaixo. Como exemplos preferidos do grupo heterociclíloxilo, podem ser mencionados os tetra-hidropiranióxilo, tiazolilóxilo, piridilóxilo, pirazolilóxilo, oxazolilóxilo, tienilóxilo, furilóxilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub>” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, fenóxilo, 1-naftilóxilo, 2-naftilóxilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo aralquiloilo C<sub>7-16</sub>" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, benziloilo, fenetiloilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo mercapto opcionalmente substituído" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, um "grupo mercapto", um "grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído", um "grupo heterociclitio opcionalmente substituído", um "grupo ariltio C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído", um "grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub> opcionalmente substituído" e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo heterociclitio" na presente descrição pode ser mencionado, um grupo mercapto substituído com um "grupo heterocíclico" abaixo. Como exemplos preferidos do grupo heterociclitio podem ser mencionados tetra-hidropiraniltio, tiazoliltio, piridiltio, pirazoliltio, oxazoliltio, tieniltio, furiltio e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo ariltio C<sub>6-14</sub>" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, feniltio, 1-naftiltio, 2-naftiltio e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub>" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, benziltio, fenetiltio e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo heterocíclico" na presente descrição pode ser mencionado, por exemplo, um grupo heterocíclico de 5 a 14 membros (monocíclico, bicíclico ou tricíclico) contendo, como um átomo endocíclico além dos átomos de carbono, um ou dois tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de um átomo de azoto, um átomo de enxofre e um átomo de oxigénio, de um modo preferido (i) um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (de um modo preferido 5 a 10 membros), (ii) um grupo heterocíclico não aromático de 5 a 10 membros e semelhantes. Destes, é preferido um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros. Especificamente, podem ser mencionados grupos heterocíclicos aromáticos, tais como tienilo (e. g., 2-tienilo, 3-tienilo), furilo (e. g., 2-furilo, 3-furilo), piridilo (e. g., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), tiazolilo (e. g., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), oxazolilo (e. g., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirazinilo, pirimidinilo (e. g., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo), pirrolilo (e. g., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (e. g., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (e. g., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), triazolilo (e. g., 1-triazolilo, 2-triazolilo), tetrazolilo, piridazinilo (e. g., 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), isotiazolilo (e. g., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), isoxazolilo (e. g., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), indolilo (e. g., 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo), 2-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, benzimidazolilo (e. g., 1-benzimidazolilo, 2-benzimidazolilo), benzo[b]tienilo (e. g., 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo), benzo[b]furanilo (e. g., 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo), quinolilo (e. g., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (e. g.,

1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo) e semelhantes;

grupos heterocíclicos não aromáticos, tais como pirrolidinilo (e. g., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), oxazolidinilo (e. g., 2-oxazolidinilo), imidazolinilo (e. g., 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo), piperidinilo (e. g., piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), piperazinilo (e. g., 1-piperazinilo, 2-piperazinilo), morfolinilo (e. g., 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, morfolino), tiomorfolinilo (e. g., 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, tiomorfolino), tetra-hidropirranilo e semelhantes,

e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, acetilo, isobutanoílo, isopentanoílo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilo" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, ciclopentilcarbonilo, ciclo-hexilcarbonilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoílo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, fenilacetilo, 2-fenilpropanoílo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, benziloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo heterociclil-carbonilo contendo azoto” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo arilsulfinilo C<sub>6-14</sub>” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo carboxilo opcionalmente esterificado” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, um grupo carboxilo, um grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, um grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo, um grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado” na presente descrição pode ser mencionado, o “grupo alquilo C<sub>1-6</sub>” supramencionado opcionalmente substituído com 1 a 5 “átomos de halogéneo” supramencionados. Por exemplo, podem ser mencionados os metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, isobutilo, trifluorometilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado” na presente descrição pode ser mencionado, o “grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>” supramencionado opcionalmente substituído com 1 a 5 “átomos de halogéneo” supramencionados. Por exemplo, podem ser mencionados os metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, terc-butoxilo, trifluorometoxilo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino” na presente descrição pode ser mencionado, um grupo amino mono- ou dissubstituído com o(s) “grupo(s) alquilo C<sub>1-6</sub>” supramencionado(s). Por exemplo, podem ser mencionados os metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-amino” na presente descrição pode ser mencionado, um grupo amino mono- ou dissubstituído com o(s) “grupo(s) arilo C<sub>6-14</sub>” supramencionado(s). Por exemplo, podem ser mencionados os fenilamino, difenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo mono- ou di-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino” na presente descrição pode ser mencionado um grupo amino mono- ou dissubstituído com o(s) “grupo(s) aralquilo C<sub>7-16</sub>” supramencionado(s). Por exemplo, podem ser mencionados os benzilamino, fenetilamino e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo N-alquil C<sub>1-6</sub>-N-aril C<sub>6-14</sub>-amino” na presente descrição pode ser mencionado um grupo amino substituído com o “grupo alquilo C<sub>1-6</sub>” supramencionado e o “grupo arilo C<sub>6-14</sub>” supramencionado. Por exemplo, podem ser mencionados os N-metil-N-fenilamino, N-etil-N-fenilamino e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo N-alquil C<sub>1-6</sub>-N-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino” na presente descrição pode ser mencionado um grupo amino substituído com o “grupo alquilo C<sub>1-6</sub>” supramencionado e o “grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>” supramencionado. Por

exemplo, podem ser mencionados os N-metil-N-benzilamino, N-etil-N-benzilamino e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo” na presente descrição pode ser mencionado um grupo carbamoílo mono- ou dissubstituído com o(s) “grupo(s) alquilo C<sub>1-6</sub>” supramencionado(s). Por exemplo, podem ser mencionados os metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, etilmetilcarbamoílo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-carbamoílo” na presente descrição pode ser mencionado um grupo carbamoílo mono- ou dissubstituído com o(s) “grupo(s) arilo C<sub>6-14</sub>” supramencionado(s). Por exemplo, podem ser mencionados os fenilcarbamoílo, 1-naftilcarbamoílo, 2-naftilcarbamoílo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo mono- ou di-cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbamoílo” na presente descrição pode ser mencionado um grupo carbamoílo mono- ou dissubstituído com o(s) “grupo(s) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>” supramencionado(s). Por exemplo, podem ser mencionados os ciclopropilcarbamoílo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo mono- ou di-aralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoílo” na presente descrição pode ser mencionado um grupo carbamoílo mono- ou dissubstituído com o(s) “grupo(s) aralquilo C<sub>7-16</sub>” supramencionado(s). Por exemplo, podem ser mencionados os benzilcarbamoílo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo mono- ou di-heterociclil de 5 a 7 membros-carbamoílo” na presente

descrição pode ser mencionado um grupo carbamoílo mono- ou dissubstituído com grupo(s) heterocíclico(s) de 5 a 7 membros. Como o grupo heterocíclico de 5 a 7 membros pode ser mencionado um grupo heterocíclico contendo, como um átomo endocíclico além dos átomos de carbono, um ou dois tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de um átomo de azoto, um átomo de enxofre e um átomo de oxigénio. Como exemplos preferidos do “grupo mono- ou di-heterociclil de 5 a 7 membros-carbamoílo” podem ser mencionados os 2-piridilcarbamoílo, 3-piridilcarbamoílo, 4-piridilcarbamoílo, 2-tienilcarbamoílo, 3-tienilcarbamoílo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-sulfamoílo” na presente descrição pode ser utilizado um grupo sulfamoílo mono- ou dissubstituído com o(s) “grupo(s) alquilo C<sub>1-6</sub>” supramencionado(s), por exemplo, podem ser mencionados os metilsulfamoílo, etilsulfamoílo, dimetilsulfamoílo, dietilsulfamoílo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-sulfamoílo” na presente descrição pode ser utilizado um grupo sulfamoílo mono- ou dissubstituído com o(s) “grupo(s) arilo C<sub>6-14</sub>” supramencionado(s), por exemplo, podem ser mencionados os fenilsulfamoílo, difenilsulfamoílo, 1-naftilsulfamoílo, 2-naftilsulfamoílo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo mono- ou di-aralquil C<sub>7-16</sub>-sulfamoílo” na presente descrição pode ser utilizado um grupo sulfamoílo mono- ou dissubstituído com o(s) “grupo(s) aralquilo C<sub>7-16</sub>” supramencionado(s), por exemplo, podem ser mencionados os benzilsulfamoílo e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o “grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído”, “grupo alcenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído”, “grupo alcinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído”, “grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído” e “grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído” na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo,

um “grupo alquilo C<sub>1-6</sub>”, um “grupo alcenilo C<sub>2-6</sub>”, um “grupo alcinilo C<sub>2-6</sub>”, um “grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>” e um “grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>”, cada dos quais tem opcionalmente 1 a 5 substituintes em posições substituíveis seleccionados de

- (1) um átomo de halogéneo;
- (2) um grupo hidroxilo;
- (3) um grupo amino;
- (4) um grupo nitro;
- (5) um grupo ciano;
- (6) um grupo heterocíclico (de um modo preferido furilo, piridilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo, um grupo hidroxilo, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, um grupo arilo C<sub>6-14</sub>, um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-amino, um grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, um grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, um grupo carboxilo opcionalmente esterificado, um grupo carbamoílo, um grupo tiocarbamoílo, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo, um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-carbamoílo, um grupo sulfamoílo, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-sulfamoílo e um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-sulfamoílo;

- (7) um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino;
- (8) um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-amino;
- (9) um grupo mono- ou di-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino;
- (10) um grupo N-alquil C<sub>1-6</sub>-N-aril C<sub>6-14</sub>-amino;
- (11) um grupo N-alquil C<sub>1-6</sub>-N-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino;
- (12) um grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>;
- (13) um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado;
- (14) um grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>;
- (15) um grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>;
- (16) um grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;
- (17) um grupo carboxilo opcionalmente esterificado;
- (18) um grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;
- (19) um grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilo;
- (20) um grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo;
- (21) um grupo carbamoílo;
- (22) um grupo tiocarbamoílo;
- (23) um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo;
- (24) um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-carbamoílo;
- (25) um grupo mono- ou di-heterociclílico de 5 a 7 membros-carbamoílo;
- (26) um grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (e. g., acetilamino, propionilamino) opcionalmente substituído com grupo(s) carboxilo;
- (27) um grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo, um grupo hidroxilo, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, um grupo arilo C<sub>6-14</sub>, um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-amino, um grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, um grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, um grupo carboxilo opcionalmente

esterificado, um grupo carbamoilo, um grupo tiocarbamoilo, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo, um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo, um grupo sulfamoilo, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-sulfamoilo e um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-sulfamoilo;

(28) um grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo, um grupo hidroxilo, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, um grupo arilo C<sub>6-14</sub>, um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-amino, um grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, um grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, um grupo carboxilo opcionalmente esterificado, um grupo carbamoilo, um grupo tiocarbamoilo, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo, um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo, um grupo sulfamoilo, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-sulfamoilo e um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-sulfamoilo;

(29) um grupo heterocicliloxilo;

(30) um grupo sulfamoilo;

(31) um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-sulfamoilo;

(32) um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-sulfamoilo;

(33) um grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo, um grupo hidroxilo, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino, um grupo arilo C<sub>6-14</sub>, um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-amino, um grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, um grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, um grupo carboxilo opcionalmente

esterificado, um grupo carbamoílo, um grupo tiocarbamoílo, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo, um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-carbamoílo, um grupo sulfamoílo, um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-sulfamoílo e um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-sulfamoílo;

e semelhantes.

Como o "grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente substituído", "grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído", "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente substituído", "grupo heterocíclico opcionalmente substituído", "grupo heterocicliloxilo opcionalmente substituído", "grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído", "grupo aralquioxilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente substituído", "grupo heterocicliltio opcionalmente substituído", "grupo ariltio C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído" e "grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub> opcionalmente substituído" na presente descrição podem ser mencionados, por exemplo, um "grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>", um "grupo arilo C<sub>6-14</sub>", um "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>", um "grupo heterocíclico", um "grupo heterocicliloxilo", um "grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub>", um "grupo aralquioxilo C<sub>7-16</sub>", um "grupo heterocicliltio", um "grupo ariltio C<sub>6-14</sub>" e um grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub>", cada dos quais tem opcionalmente 1 a 5 substituintes em posições substituíveis seleccionados de

- (1) um átomo de halogéneo;
- (2) um grupo hidroxilo;
- (3) um grupo amino;
- (4) um grupo nitro;
- (5) um grupo ciano;
- (6) um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído;
- (7) um grupo alcenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído;

(8) um grupo alcinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente substituído;

(9) um grupo arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo, um grupo hidroxilo, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -amino, um grupo arilo  $C_{6-14}$ , um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -amino, um grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , um grupo alcoxilo  $C_{1-6}$ , um grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxilo  $C_{1-6}$ , um grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , um grupo alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , um grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , um grupo carboxilo opcionalmente esterificado, um grupo carbamoílo, um grupo tiocarbamoílo, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -carbamoílo, um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -carbamoílo, um grupo sulfamoílo, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -sulfamoílo e um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -sulfamoílo;

(10) um grupo ariloxilo  $C_{6-14}$  opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo, um grupo hidroxilo, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -amino, um grupo arilo  $C_{6-14}$ , um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -amino, um grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , um grupo alcoxilo  $C_{1-6}$ , um grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxilo  $C_{1-6}$ , um grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , um grupo alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , um grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , um grupo carboxilo opcionalmente esterificado, um grupo carbamoílo, um grupo tiocarbamoílo, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -carbamoílo, um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -carbamoílo, um grupo sulfamoílo, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -sulfamoílo e um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -sulfamoílo;

(11) um grupo aralquilo  $C_{7-16}$  opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo, um grupo hidroxilo, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano,

um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -amino, um grupo arilo  $C_{6-14}$ , um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -amino, um grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , um grupo alcoxilo  $C_{1-6}$ , um grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxilo  $C_{1-6}$ , um grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , um grupo alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , um grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , um grupo carboxilo opcionalmente esterificado, um grupo carbamoílo, um grupo tiocarbamoílo, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -carbamoílo, um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -carbamoílo, um grupo sulfamoílo, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -sulfamoílo e um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -sulfamoílo;

(12) um grupo heterocíclico (de um modo preferido furilo, piridilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo) opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo, um grupo hidroxilo, um grupo amino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -amino, um grupo arilo  $C_{6-14}$ , um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -amino, um grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , um grupo alcoxilo  $C_{1-6}$ , um grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxilo  $C_{1-6}$ , um grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , um grupo alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , um grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , um grupo carboxilo opcionalmente esterificado, um grupo carbamoílo, um grupo tiocarbamoílo, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -carbamoílo, um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -carbamoílo, um grupo sulfamoílo, um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -sulfamoílo e um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -sulfamoílo;

(13) um grupo mono- ou di-alquil  $C_{1-6}$ -amino;

(14) um grupo mono- ou di-aril  $C_{6-14}$ -amino;

(15) um grupo mono- ou di-aralquil  $C_{7-16}$ -amino;

(16) um grupo N-alquil  $C_{1-6}$ -N-aril  $C_{6-14}$ -amino;

(17) um grupo N-alquil  $C_{1-6}$ -N-aralquil  $C_{7-16}$ -amino;

(18) um grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ;

- (19) um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído;
- (20) um grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído;
- (21) um grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>;
- (22) um grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;
- (23) um grupo carboxilo opcionalmente esterificado;
- (24) um grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;
- (25) um grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilo;
- (26) um grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo;
- (27) um grupo carbamoílo;
- (28) um grupo tiocarbamoílo;
- (29) um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo;
- (30) um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-carbamoílo;
- (31) um grupo mono- ou di-heterociclil de 5 a 7 membros-carbamoílo;
- (32) um grupo sulfamoílo;
- (33) um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-sulfamoílo;
- (34) um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-sulfamoílo;
- (35) um grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (e. g., acetilamino, propionilamino) opcionalmente substituído com grupo(s) carboxilo;
- (36) um grupo heterocicliloxilo;

e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo amino opcionalmente substituído" na presente descrição pode ser mencionado um grupo amino opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados de

- (1) um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído;
- (2) um grupo alcenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído;
- (3) um grupo alcinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído;

- (4) um grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente substituído;
- (5) um grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído;
- (6) um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído;
- (7) um grupo acilo opcionalmente substituído;
- (8) um grupo heterocíclico opcionalmente substituído (de um modo preferido furilo, piridilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo);
- (9) um grupo sulfamoílo;
- (10) um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-sulfamoílo;
- (11) um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-sulfamoílo;

e semelhantes. Quando o "grupo amino opcionalmente substituído" é um grupo amino substituído com 2 substituintes, estes substituintes podem formar um heterociclo contendo azoto em conjunto com o átomo de azoto adjacente. Como o "heterociclo contendo azoto" pode ser mencionado, por exemplo, um heterociclo contendo azoto de 5 a 7 membros contendo, como um átomo endocíclico além dos átomos de carbono, pelo menos, um átomo de azoto e contendo ainda opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos seleccionados de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e um átomo de azoto. Como exemplos preferidos do heterociclo contendo azoto podem ser mencionados as pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina e semelhantes.

Salvo indicação em contrário, como o "grupo acilo opcionalmente substituído" na presente descrição podem ser mencionados os grupos representados pela fórmula:  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CO}-\text{OR}^7$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{SOR}^7$ ,  $-\text{PO}(\text{OR}^7)(\text{OR}^8)$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$  e  $-\text{CS}-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ , em que R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são iguais ou diferentes e é, cada, um átomo de hidrogénio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, e R<sup>7a</sup> e R<sup>8a</sup> são iguais ou

diferentes e é, cada, um átomo de hidrogénio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído, ou  $R^{7a}$  e  $R^{8a}$  podem formar um heterociclo contendo azoto opcionalmente substituído em conjunto com o átomo de azoto adjacente, e semelhantes.

Como o "heterociclo contendo azoto" do "heterociclo contendo azoto opcionalmente substituído" que  $R^{7a}$  e  $R^{8a}$  formam em conjunto com o átomo de azoto adjacente pode ser mencionado, por exemplo, um heterociclo contendo azoto de 5 a 7 membros contendo, como um átomo endocíclico além dos átomos de carbono, pelo menos um átomo de azoto e contendo ainda opcionalmente 1 a 2 heteroátomos seleccionados de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e um átomo de azoto. Como exemplos preferidos do "heterociclo contendo azoto" podem ser mencionadas as pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina e semelhantes.

O heterociclo contendo azoto tem opcionalmente 1 a 2 substituintes em posições substituíveis. Como estes substituintes podem ser mencionados um grupo hidroxilo, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado, um grupo arilo  $C_{6-14}$ , um grupo aralquilo  $C_{7-16}$  e semelhantes.

Como exemplos preferidos do "grupo acilo opcionalmente substituído" podem ser mencionados

um grupo formilo;  
um grupo carboxilo;  
um grupo carbamoílo;  
um grupo alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo;

um grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo;  
 um grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilo;  
 um grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo;  
 um grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo;  
 um grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo;  
 um grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo;  
 um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo;  
 um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-carbamoílo;  
 um grupo mono- ou di-cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbamoílo;  
 um grupo mono- ou di-aralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoílo;  
 um grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;  
 um grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído com grupo(s) nitro;  
 um grupo heterociclil-carbonilo contendo azoto;  
 um grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>;  
 um grupo arilsulfinilo C<sub>6-14</sub>;  
 um grupo tiocarbamoílo;  
 um grupo sulfamoílo;  
 um grupo mono- ou di-alquil C<sub>1-6</sub>-sulfamoílo;  
 um grupo mono- ou di-aril C<sub>6-14</sub>-sulfamoílo;  
 um grupo mono- ou di-aralquil C<sub>7-16</sub>-sulfamoílo;  
 e semelhantes.

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

R<sup>1</sup> é R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>- (em que R<sup>6</sup> é um substituinte) ou um grupo 1,1-dioxidotetra-hidrotiopiraniolo opcionalmente substituído.

Como aqui utilizado, como o "substituinte" para R<sup>6</sup> podem ser mencionados um "grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído", um "grupo heterocíclico opcionalmente substituído", um "grupo

hidroxilo opcionalmente substituído”, um “grupo amino opcionalmente substituído”, um “grupo mercapto opcionalmente substituído”, um “grupo ciano”, um “grupo acilo opcionalmente substituído”, um “átomo de halogéneo” e semelhantes.

$R^1$  é um grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  (de um modo preferido, metilsulfonilo, etilsulfonilo)

Como outra forma de realização,  $R^1$  é, de um modo preferido,  $R^6-SO_2-$  (em que  $R^6$  é um substituinte), de um modo mais preferido, um grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$  (de um modo preferido, metilsulfonilo, etilsulfonilo).

X é uma ligação ou um grupo hidrocarboneto bivalente.

Como o “grupo hidrocarboneto bivalente” para X podem ser mencionados, por exemplo, um grupo hidrocarboneto de cadeia bivalente, um grupo hidrocarboneto cíclico bivalente, um grupo hidrocarboneto cíclico de cadeia bivalente. Especificamente,

(1) um grupo alquileno  $C_{1-10}$  (e. g.,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-CHCH_3-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-(CH(CH_3))_2-$ ,  $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ ,  $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ );

(2) um grupo alcenileno  $C_{2-10}$  (e. g.,  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ );

(3) um grupo alcinileno  $C_{2-10}$  (e. g.,  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ );

(4) um grupo cicloalquileno  $C_{3-8}$  (e. g., 1,2-ciclopropileno, 1,3-ciclobutileno, 1,3-ciclopentileno, 1,3-ciclo-hexileno, 1,4-ciclo-hexileno, 1,4-ciclo-heptileno; 1,5-ciclooctileno):

(5) um grupo arileno  $C_{6-14}$  (e. g., fenileno (e. g., 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno), naftileno (e. g., 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 (e. g., 2,2'-bifenileno, 3,3'-bifenileno, 4,4'-bifenileno) e semelhantes. O arileno  $C_{6-14}$  pode ser parcialmente saturado, e como o arileno  $C_{6-14}$  parcialmente saturado pode ser mencionado, por exemplo, tetra-hidronaftileno e semelhantes);

(6) uma combinação de quaisquer dois seleccionados de (1) a (5) supramencionados (e. g., metileno-fenileno, fenileno-metileno, etileno-fenileno, fenileno-etileno, metileno-ciclo-hexileno, ciclo-hexileno-metileno, metileno-naftileno, naftileno-metileno);

e semelhantes.

X é, de um modo preferido uma ligação ou um grupo alquileno  $C_{1-10}$  (de um modo preferido um grupo alquileno  $C_{1-6}$ , de um modo mais preferido, um grupo alquileno  $C_{1-3}$  de cadeia linear), de um modo mais preferido, um grupo alquileno  $C_{1-6}$  (de um modo preferido, um grupo alquileno  $C_{1-3}$  de cadeia linear, de um modo mais preferido,  $-(CH_2)_3-$ ).

$R^2$  e  $R^3$  são iguais ou diferentes e é, cada, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo hidroxilo opcionalmente substituído.

De um modo preferido,  $R^2$  e  $R^3$  são iguais ou diferentes e é, cada,

um átomo de hidrogénio;  
um átomo de halogéneo; ou  
um grupo alquilo  $C_{1-6}$  (de um modo preferido metilo),  
e, de um modo mais preferido,  $R^2$  e  $R^3$  são, cada, um átomo de hidrogénio.

$R^4$  e  $R^5$  são iguais ou diferentes e é, cada, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com grupo(s) hidroxilo.

De um modo preferido,  $R^4$  e  $R^5$  são iguais ou diferentes e é, cada, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  e, de um modo mais preferido,  $R^4$  e  $R^5$  são, cada, metilo.

O anel A é um anel benzeno possuindo ainda opcionalmente substituinte(s) seleccionado(s) de um átomo de halogéneo, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, um grupo hidroxilo opcionalmente substituído e um grupo amino opcionalmente substituído.

O anel A é, de um modo preferido, um anel benzeno possuindo ainda opcionalmente 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo;  
um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos ariloxilo  $C_{6-14}$  (de um modo preferido, fenoxilo);  
um grupo alcoxilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos arilo  $C_{6-14}$  (de um modo preferido, fenilo); e  
um grupo ariloxilo  $C_{6-14}$  (de um modo preferido, fenoxilo),  
de um modo mais preferido, um anel benzeno possuindo ainda opcionalmente 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  e um grupo alcoxilo  $C_{1-6}$ , de um modo particularmente preferido, 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 podem ser mencionados, por exemplo, anéis aromáticos de 5 a 7 membros, tais como um anel benzeno, um heterociclo aromático de 5 a 7 membros e semelhantes; 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 semelhantes.

Como o heterociclo aromático de 5 a 7 membros pode ser mencionado, por exemplo, um heterociclo monocíclico aromático de 5 a 7 membros contendo, como um átomo endocíclico além dos átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e um átomo de azoto.

Como exemplos preferidos do heterociclo monocíclico aromático podem ser mencionados o furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrole, imidazole, pirazole, isoxazole, isotiazole, oxazole, tiazole, oxadiazole, tiadiazole, triazole, tetrazole, triazina e semelhantes.

Como o hidrocarboneto alicíclico de 5 a 7 membros pode ser mencionado um hidrocarboneto alicíclico saturado ou insaturado possuindo 5 a 7 átomos de carbono, por exemplo, um cicloalcano C<sub>5-7</sub>, um cicloalceno C<sub>5-7</sub> e semelhantes.

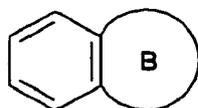
Como exemplos preferidos do cicloalcano C<sub>5-7</sub> podem ser mencionados os ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-heptano e semelhantes.

Como exemplos preferidos do cicloalceno  $C_{5-7}$  podem ser mencionados os ciclopenteno, ciclo-hexeno, ciclo-hepteno e semelhantes.

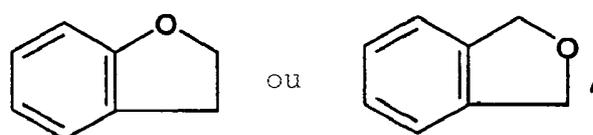
Como o heterociclo não aromático de 5 a 7 membros pode ser mencionado, por exemplo, um heterociclo monocíclico não aromático de 5 a 7 membros contendo, como um átomo endocíclico além dos átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e um átomo de azoto.

Como exemplos preferidos do heterociclo monocíclico não aromático podem ser mencionados os di-hidrofurano, tetra-hidrofurano, di-hidrotiofeno, tetra-hidrotiofeno, pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, hexametenimina, oxazolidina, oxazolina, tiazolidina, tiazolina, imidazolidina, imidazolina, azepano, oxazepano, tetra-hidropiridina, di-hidropiridina e semelhantes.

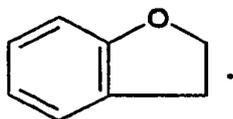
O anel B é de um modo preferido um heterociclo monocíclico não aromático de 5 a 7 membros, de um modo mais preferido tetra-hidrofurano. Isto é, um anel representado por



é



de um modo particularmente preferido



Y é uma ligação ou CH<sub>2</sub>.

Y é de um modo preferido CH<sub>2</sub>.

R é um grupo hidroxilo opcionalmente substituído.

Como aqui utilizado, o "substituinte" que o "grupo hidroxilo opcionalmente substituído" tem opcionalmente é, de um modo preferido, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

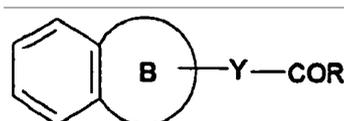
R é, de um modo preferido

um grupo hidroxilo; ou

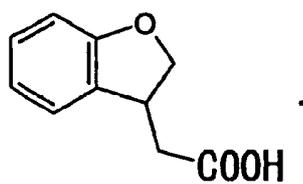
um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> (de um modo preferido metoxilo),

de um modo mais preferido um grupo hidroxilo.

Na fórmula (I), a estrutura parcial:



é, de um modo preferido, ácido (2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)acético, nomeadamente



Especialmente, o composto (I) possuindo uma estrutura parcial de ácido ((3S)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)acético tem uma actividade agonista do receptor GPR40 excelente e é preferido.

Como exemplos preferidos do composto (I) podem ser mencionados os compostos seguintes.

[Composto A]

Composto (I) em que

X é uma ligação ou um grupo alquilenos  $C_{1-6}$  (de um modo preferido, um grupo alquilenos  $C_{1-3}$  de cadeia linear);

$R^2$  e  $R^3$  são iguais ou diferentes e é, cada, um átomo de hidrogénio;

um átomo de halogéneo; ou

um grupo alquilo  $C_{1-6}$  (de um modo preferido, metilo);

$R^4$  e  $R^5$  são iguais ou diferentes e é, cada, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  (de um modo preferido, metilo);

anel A é um anel benzeno possuindo ainda opcionalmente 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  e um grupo alcóxilo  $C_{1-6}$  (de um modo preferido um anel benzeno não substituído);

anel B é um heterociclo monocíclico não aromático de 5 a 7 membros (de um modo preferido, tetra-hidrofurano);

Y é CH<sub>2</sub>; e

R é um grupo hidroxilo ou um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>

[R é, de um modo preferido, um grupo hidroxilo].

[Composto B]

Composto (I) em que

X é uma ligação ou um grupo alquilenos C<sub>1-6</sub> (de um modo preferido uma grupo alquilenos C<sub>1-3</sub> de cadeia linear);

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são iguais ou diferentes e é, cada, um átomo de hidrogénio;

um átomo de halogéneo; ou

um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (de um modo preferido, metilo);

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são iguais ou diferentes e é, cada, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (de um modo preferido metilo, etilo) opcionalmente substituído com grupo(s) hidroxilo

[de um modo preferido, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são iguais ou diferentes e é, cada, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (de um modo preferido, metilo)];

anel A é um anel benzeno possuindo ainda opcionalmente 1 a 3 substituintes seleccionados de

um átomo de halogéneo;

um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos ariloxilo C<sub>6-14</sub> (de um modo preferido, fenoxilo);

um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (de um modo preferido, fenilo); e

um grupo ariloxilo C<sub>6-14</sub> (de um modo preferido, fenoxilo)

[anel A é, de um modo preferido, um anel benzeno possuindo ainda opcionalmente 1 a 3 substituintes seleccionados de um átomo de halogéneo, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> e um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, de um

modo particularmente preferido, um anel benzeno não substituído];

anel B é um heterociclo monocíclico não aromático de 5 a 7 membros (de um modo preferido, tetra-hidrofurano);

Y é CH<sub>2</sub>; e

R é um grupo hidroxilo ou um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>

[R é, de um modo preferido, um grupo hidroxilo].

[Composto C]

O composto (I) que é seleccionado de

ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético (Exemplo 10),

ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético (Exemplo 13),

ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético (Exemplo 22),

ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético (Exemplo 24), e

ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético (Exemplo 26).

Como um sal do composto (I) podem ser mencionados, por exemplo, sais de metais, um sal de amónio, sais com bases

orgânicas, sais com ácidos inorgânicos, sais com ácidos orgânicos, sais com aminoácidos básicos ou ácidos e semelhantes.

Os exemplos preferidos do sal de metal incluem sais de metais alcalinos, tais como sal de sódio, sal de potássio e semelhantes; sais de metais alcalino-terrosos, tais como sal de cálcio, sal de magnésio, sal de bário e semelhantes; sal de alumínio e semelhantes.

Os exemplos preferidos do sal com base orgânica incluem um sal com trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclo-hexilamina, dicitclo-hexilamina, N,N'-dibenziletilenodiamina e semelhantes.

Os exemplos preferidos do sal com ácido inorgânico incluem um sal com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e semelhantes.

Os exemplos preferidos do 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 semelhantes.

Os exemplos preferidos do sal com aminoácido básico incluem um sal com arginina, lisina, ornitina e semelhantes. Os exemplos preferidos do sal com aminoácido ácido incluem um sal com ácido aspártico, ácido glutâmico e semelhantes.

Dos sais supramencionados é preferido um sal farmacologicamente aceitável.

O profármaco do composto (I) é um composto que é convertido no composto (I) por uma reacção devido a uma enzima, ácido gástrico, etc., nas condições fisiológicas no corpo vivo, isto é, um composto que é convertido no composto (I) por oxidação, redução, hidrólise enzimática, etc.; um composto que é convertido no composto (I) por hidrólise etc., devido ao ácido gástrico, e semelhantes.

Os exemplos de um profármaco do composto (I) incluem um composto em que um grupo amino do composto (I) é acilado, alquilado ou fosforilado (e. g., um composto em que um grupo amino do composto (I) é eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetra-hidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado ou terc-butilado); um composto em que um grupo hidroxilo do composto (I) é acilado, alquilado, fosforilado ou borado (e. g., um composto em que um grupo hidroxilo do composto (I) é acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado ou dimetilaminometilcarbonilado); um composto em que um grupo carboxilo do composto (I) é esterificado ou amidado (e. g., um composto em que um grupo carboxilo do composto (I) é esterificado com alquilo C<sub>1-6</sub>, esterificado com fenilo, esterificado com carboximetilo, esterificado com dimetilaminometilo, esterificado com pivaloiloximetilo, esterificado com etoxicarboniloxi etilo, esterificado com ftalidilo, esterificado com (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificado com ciclo-hexiloxicarboniletilo ou metilamidado) e semelhantes. Destes é preferido um composto em

que um grupo carboxilo do composto (I) é esterificado por um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, tais como metilo, etilo, terc-butilo e semelhantes. Estes compostos podem ser produzidos a partir do composto (I) de acordo com um método conhecido *per se*.

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

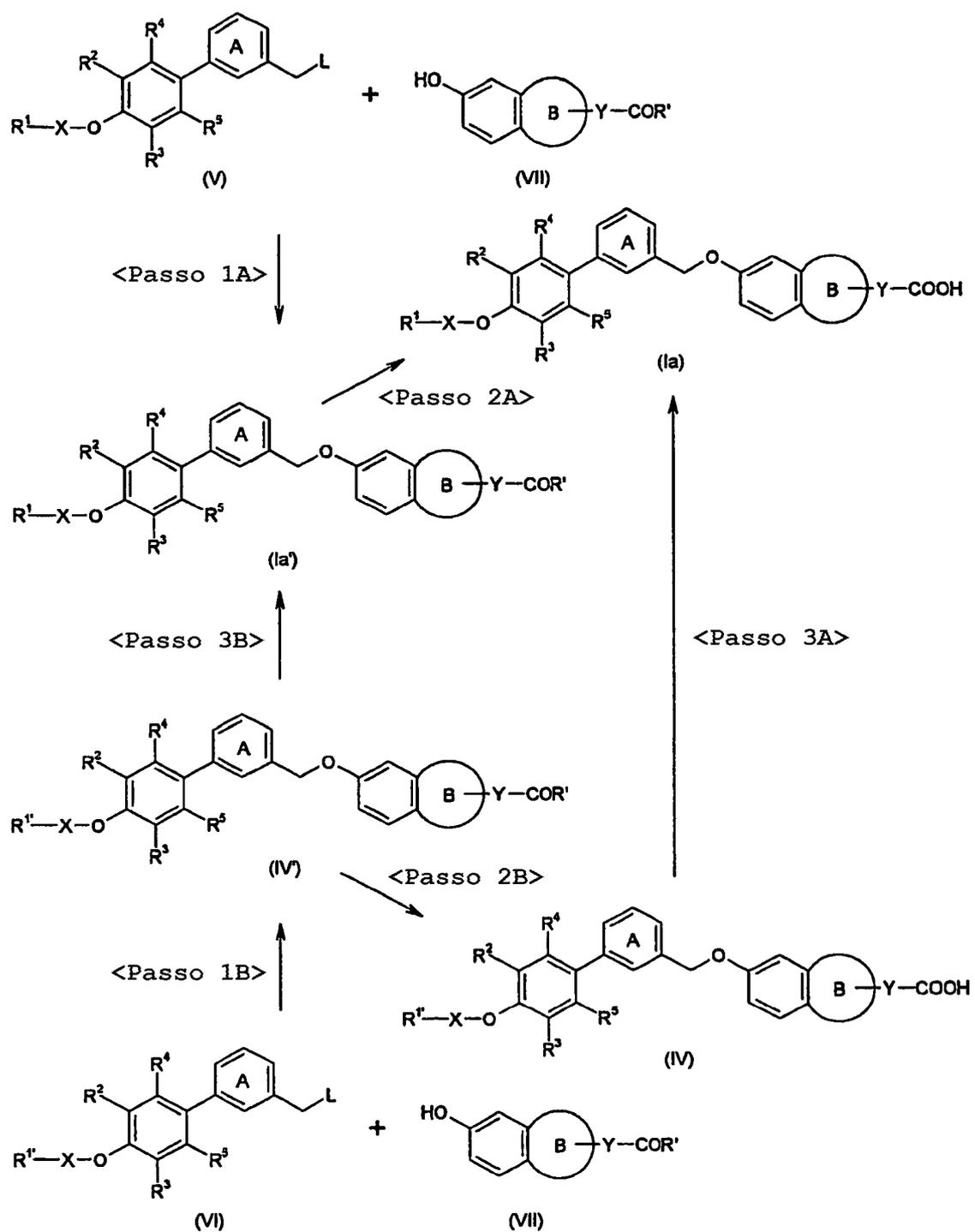
A seguir são explicados os métodos de produção do composto (I).

Cada símbolo dos compostos nos desenhos esquemáticos dos esquemas seguintes é como definido acima, a menos que particularmente descrito. Cada composto descrito nos esquemas pode formar um sal desde que não iniba a reacção, e como um sal desse tipo podem ser mencionados aqueles semelhantes aos sais do composto (I).

O composto obtido em cada passo também pode ser utilizado como um produto em bruto na forma de uma mistura reaccional na reacção seguinte ou pode ser isolado a partir da mistura reaccional de acordo com um método convencional e, ainda facilmente purificado por um método de separação, tais como recristalização, destilação, cromatografia e semelhantes.

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

Esquema 1



em que R<sup>1</sup> é R<sup>6</sup>-S- (em que R<sup>6</sup> é como definido acima) ou um grupo tetra-hidrotiopiraniilo, R' é um grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído, L é um grupo de saída ou um grupo hidroxilo, e os outros símbolos são como definidos acima.

<Passo 1A>

(i) Quando L é um grupo hidroxilo, o composto (Ia') pode ser produzido submetendo um composto representado pela fórmula (V) e um composto representado pela fórmula (VII) (a serem abreviados como composto (V) e composto (VII) respectivamente) à reacção de Mitsunobu (*Synthesis*, 1981, páginas 1-27).

Na reacção de Mitsunobu, o composto (V) e o composto (VII) são feitos reagir na presença de um composto de azodicarbonilo (e. g., azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) e uma fosfina (e. g., trifenilfosfina, tributilfosfina).

A quantidade de composto (VII) a ser utilizada é geralmente cerca de 0,2 a cerca de 5 mol, de um modo preferido, cerca de 0,5 a cerca de 2 mol, por 1 mol de composto (V).

A quantidade do composto de azodicarbonilo e fosfina a serem utilizadas é geralmente cerca de 1 a cerca de 5 mol, de um modo preferido cerca de 1 a cerca de 2 mol, por 1 mol de composto (V), respectivamente.

A reacção é vantajosamente realizada utilizando um solvente inerte à reacção. Embora o solvente não esteja particularmente

limitado desde que a reacção prossiga são preferidos, por exemplo, éteres, tais como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e semelhantes; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e semelhantes; hidrocarbonetos saturados, tais como ciclo-hexano, hexano e semelhantes; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida e semelhantes; hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e semelhantes; nitrilos, tais como acetonitrilo, propionitrilo e semelhantes; cetonas, tais como acetona, etilmetilcetona e semelhantes; sulfóxidos, tais como dimetilsulfóxido e semelhantes; um seu solvente misto e semelhantes.

A temperatura de reacção é geralmente -20 a 200 °C, de um modo preferido, 0 a 100 °C. O tempo de reacção é geralmente 5 min a 100 h, de um modo preferido, 30 min até 72 h.

(ii) Quando L é um grupo de saída, o composto (Ia') pode ser produzido fazendo reagir o composto (V) com o composto (VII) na presença de uma base.

Como o grupo de saída para L podem ser mencionados, por exemplo, um átomo de halogéneo, um grupo alquilsulfoniloxilo  $C_{1-6}$  opcionalmente halogenado (e. g., metanossulfoniloxilo, etanossulfoniloxilo, triclorometanossulfoniloxilo, trifluorometanossulfoniloxilo), um grupo arilsulfoniloxilo  $C_{6-10}$  possuindo opcionalmente substituinte(s) [por exemplo, um grupo arilsulfoniloxilo  $C_{6-10}$  (e. g., fenilsulfoniloxilo, naftilsulfoniloxilo) possuindo opcionalmente 1 a 3 substituintes seleccionados de um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , um grupo alcoxilo  $C_{1-6}$  e

um grupo nitro e semelhantes; especificamente, fenilsulfoniloxilo, m-nitrofenilsulfoniloxilo, p-toluenossulfoniloxilo e semelhantes], um grupo aciloxilo (e. g., tricloroacetoxilo, trifluoroacetoxilo) e semelhantes.

Como a base podem ser mencionados, por exemplo, hidróxidos de metais alcalinos, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e semelhantes; hidróxidos de metais alcalino-terrosos, tais como hidróxido de bário e semelhantes; carbonatos de metais alcalinos, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de célio e semelhantes; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos, tais como hidrogenocarbonato de sódio e semelhantes; fosfatos de metais alcalinos, tais como trifosfato de potássio e semelhantes; acetatos, tais como acetato de sódio, acetato de amónio e semelhantes; aminas aromáticas, tais como piridina, lutidina e semelhantes; aminas terciárias, tais como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N-etildisopropilamina, ciclo-hexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina e semelhantes; hidretos de metais alcalinos, tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio e semelhantes; amidas de metais, tais como amida de sódio, diisopropilamida de lítio, hexametildissilazida de lítio e semelhantes; alcóxidos de metais alcalinos possuindo 1 a 6 átomos de carbono, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de sódio, terc-butóxido de potássio e semelhantes; lítios orgânicos, tais como metil-lítio, n-butil-lítio, sec-butil-lítio, terc-butil-lítio e semelhantes, e semelhantes.

A quantidade de composto (VII) a ser utilizada é geralmente cerca de 0,2 a cerca de 10 mol, de um modo preferido, cerca de 0,5 a cerca de 2 mol, por 1 mol de composto (V).

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente cerca de 1 a cerca de 10 mol, de um modo preferido, cerca de 1 a cerca de 3 mol, por 1 mol de composto (V).

A reacção é vantajosamente realizada utilizando um solvente inerte à reacção. Como um tal solvente podem ser mencionados aqueles exemplificados no Passo 1A-(i).

A temperatura de reacção é geralmente -70 a 150 °C, de um modo preferido, de -20 a 100 °C. O tempo de reacção é geralmente 10 min a 100 h, de um modo preferido, 20 min a 72 h.

#### <Passo 1B>

Um composto representado pela fórmula (IV') (a ser abreviado como composto (IV')) pode ser produzido fazendo reagir um composto representado pela fórmula (VI) (a ser abreviado como composto (VI)) com o composto (VII) de acordo com o método mostrado no Passo 1A ou um seu método análogo.

#### <Passo 2A>

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

A reacção de hidrólise é realizada utilizando um ácido ou uma base de acordo com um método convencional.

Como o ácido podem ser mencionados, por exemplo, ácidos minerais, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e semelhantes; ácidos de Lewis, tais como tricloreto de boro, tribrometo de boro e semelhantes; ácidos orgânicos, tais como ácido trifluoroacético, ácido p-toluenossulfónico e semelhantes, e semelhantes. O ácido de Lewis pode ser utilizado simultaneamente com um tiol ou um sulfureto.

Como a base podem ser mencionados, por exemplo, hidróxidos de metais alcalinos, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e semelhantes; hidróxidos de metais alcalino-terrosos, tais como hidróxido de bário e semelhantes; carbonatos de metais alcalinos, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio e semelhantes; alcóxidos de metais alcalinos possuindo 1 a 6 átomos de carbono, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de potássio e semelhantes; bases orgânicas (incluindo hidratos), tais como trietilamina, imidazole, formamidina e semelhantes, e semelhantes.

A quantidade de ácido ou base a ser utilizada é geralmente cerca de 0,5 a cerca de 10 mol, de um modo preferido, cerca de 0,5 a cerca de 6 mol, por 1 mol de composto (Ia').

A reacção de hidrólise é realizada sem solvente, ou utilizando um solvente inerte à reacção. Embora o solvente não esteja particularmente limitado, desde que a reacção prossiga, são preferidos, por exemplo, álcoois, tais como metanol, etanol, propanol e semelhantes; hidrocarbonetos aromáticos, tais como

benzeno, tolueno e semelhantes; hidrocarbonetos saturados, tais como ciclo-hexano, hexano e semelhantes; ácidos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácido acético e semelhantes; éteres, tais como tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e semelhantes; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e semelhantes; hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano e semelhantes; nitrilos, tais como acetonitrilo, propionitrilo e semelhantes; cetonas, tais como acetona, etilmetilcetona e semelhantes; sulfóxidos, tais como dimetilsulfóxido e semelhantes; água; um seu solvente misto e semelhantes.

A temperatura de reacção é geralmente -10 a 200 °C, de um modo preferido, 0 a 120 °C. O tempo de reacção é geralmente 10 min a 100 h, de um modo preferido, 10 min a 24 h.

#### <Passo 2B>

O composto (IV) pode ser produzido submetendo o composto (IV') a uma reacção de hidrólise.

A reacção de hidrólise é realizada de acordo com o método mostrado no Passo 2A ou um seu método análogo.

#### <Passo 3A>

O composto (Ia) pode ser produzido submetendo o composto (IV) a uma reacção de oxidação.

A reacção de oxidação é geralmente realizada utilizando um oxidante de acordo com um método convencional. Como o oxidante podem ser mencionados, por exemplo, peróxido de hidrogénio, ácido peracético, ácido m-cloroperbenzóico, terc-butilhidroperóxido, peroxissulfato de potássio, metaperiodato de sódio, perborato de sódio, hipoclorito de sódio, ácido nítrico, ácido crómico, dicromato de sódio, permanganato de potássio, óxido de ósmio(VII), óxido de ruténio(VII), dicloreto de iodobenzeno, diacetato de iodobenzeno, halogéneo, ozono, oxigénio singuleto e semelhantes.

A quantidade do oxidante a ser utilizada é determinada de um modo apropriado de acordo com o tipo de oxidante. Esta é geralmente cerca de 0,25 a cerca de 10 mol, de um modo preferido, cerca de 0,5 a cerca de 5 mol, por 1 mol de composto (IV).

A reacção é vantajosamente realizada utilizando um solvente inerte à reacção. Como um tal solvente podem ser mencionados aqueles exemplificados no Passo 2A.

A temperatura de reacção é geralmente -10 a 200 °C, de um modo preferido, 0 a 120 °C. O tempo de reacção é geralmente 10 min a 100 h, de um modo preferido, 10 min a 24 h.

<Passo 3B>

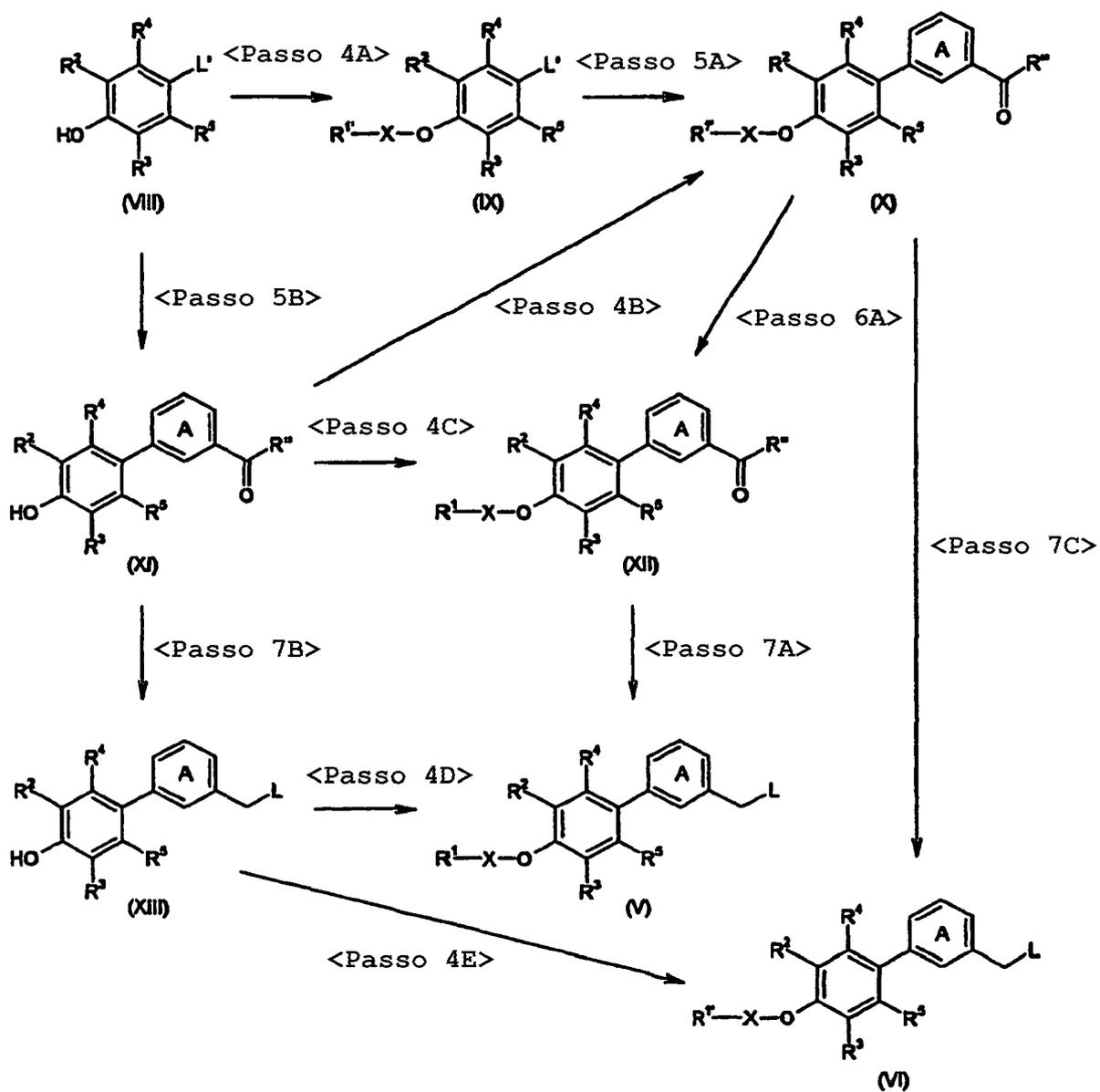
O composto (Ia') pode ser produzido submetendo o composto (IV') a uma reacção de oxidação.

A reacção de oxidação é realizada de acordo com o método mostrado no Passo 3A ou um seu método análogo.

O composto (VII) utilizado no esquema 1 supramencionado pode ser produzido, por exemplo, de acordo com os métodos descritos em *Journal of Medicinal Chemistry*, vol.39, páginas 4928-4934, 1996; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol.9, páginas 1325-1335, 2001; *Heterocycles*, 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 semelhantes ou um seu método análogo.

O composto (V) e o composto (VI) utilizados no esquema 1 supramencionado podem ser produzidos, por exemplo, de acordo com o método mostrado no Esquema 2 seguinte ou um seu método análogo.

Esquema 2



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

Como o "grupo de saída" para L' podem ser mencionados aqueles exemplificados como o L supramencionado.

<Passo 4A>

Um composto representado pela fórmula (IX) (a ser abreviado como composto (IX)) pode ser produzido fazendo reagir um composto representado pela fórmula (VIII) (a ser abreviado como composto (VIII)) com um composto representado pela fórmula: R<sup>1'</sup>-X-L" (a ser abreviado como composto R<sup>1'</sup>-X-L") ou 1-oxa-6-tiaespiro[2.5]octano de acordo com o método mostrado no Passo 1A ou um seu método análogo.

Aqui, L" é um grupo de saída ou um grupo hidroxilo e o outro símbolo é como definido acima. Como o "grupo de saída" para L" podem ser mencionados aqueles exemplificados como o L supramencionado.

<Passo 4B>

Um composto representado pela fórmula (X) (a ser abreviado como composto (X)) pode ser produzido fazendo reagir um composto representado pela fórmula (XI) (a ser abreviado como composto (XI)) com o composto R<sup>1'</sup>-X-L" ou 1-oxa-6-tiaespiro[2.5]octano de acordo com o método mostrado no Passo 1A ou um seu método análogo.

<Passo 4C>

Um composto representado pela fórmula (XII) (a ser abreviado como composto (XII)) pode ser produzido fazendo reagir o composto (XI) com um composto representado pela fórmula:  $R^1-X-L''$  (a ser abreviado como composto  $R^1-X-L''$ ) ou 6,6-dióxido de 1-oxa-6-tiaespiro[2.5]octano de acordo com o método mostrado no Passo 1A ou um seu método análogo.

<Passo 4D>

O composto (V) pode ser produzido fazendo reagir um composto representado pela fórmula (XIII) (a ser abreviado como composto (XIII)) com o composto  $R^1-X-L''$  ou 6,6-dióxido de 1-oxa-6-tiaespiro[2.5]octano de acordo com o método mostrado no Passo 1A ou um seu método análogo.

<Passo 4E>

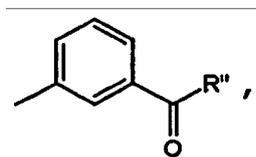
O composto (VI) pode ser produzido fazendo reagir o composto (XIII) com o composto  $R^{1'}-X-L''$  ou 1-oxa-6-tiaespiro[2.5]octano de acordo com o método mostrado no Passo 1A ou um seu método análogo.

<Passo 5A>

O composto (X) pode ser produzido submetendo o composto (IX) e um composto representado pela fórmula:  $Ar-M$  (a ser abreviado como composto  $Ar-M$ ) a uma reacção de acoplamento;

ou, convertendo L' do composto (IX) num metal (e. g., potássio, sódio, lítio, magnésio, cobre, zinco, estanho, tálio e semelhantes, estes podem estar complexados) de acordo com um método conhecido *per se*, e submetendo o composto resultante e um composto representado pela fórmula: Ar-L''' (a ser abreviado como composto Ar-L''') a uma reacção de acoplamento.

Aqui, Ar é



M é um metal (e. g., potássio, sódio, lítio, magnésio, cobre, zinco, estanho, tálio e semelhantes, estes podem estar complexados), L''' é um grupo de saída, e os outros símbolos são como definidos acima. Como o "grupo de saída" para L''' podem ser mencionados aqueles exemplificados como o L supramencionado.

A reacção de acoplamento é geralmente realizada na presença de uma base. Como a base podem ser mencionados, por exemplo, hidretos de metais alcalinos, tais como hidreto de sódio, hidreto de potássio e semelhantes; hidróxidos de metais alcalinos, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e semelhantes; hidróxidos de metais alcalino-terrosos, tais como hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, hidróxido de bário e semelhantes; carbonatos de metais alcalinos, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio e semelhantes; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos, tais como hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio e semelhantes; fosfatos de metais

alcalinos, tais como trifosfato de potássio e semelhantes; alcóxidos de metais alcalinos possuindo 1 a 6 átomos de carbono, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de sódio e semelhantes; 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 semelhantes; lítios orgânicos, tais como metil-lítio, n-butil-lítio, sec-butil-lítio, terc-butil-lítio e semelhantes; amidas de metais, tais como amida de sódio, diisopropilamida de lítio, hexametildissilazida de lítio e semelhantes, e semelhantes.

A quantidade de composto Ar-M ou composto Ar-L''' a ser utilizada é geralmente cerca de 0,1 a cerca de 10 mol, de um modo preferido, cerca de 0,5 a cerca de 2 mol, por 1 mol de composto (IX). A quantidade da base a ser utilizada é geralmente cerca de 1 a cerca de 20 mol, de um modo preferido, cerca de 1 a cerca de 5 mol, por 1 mol de composto (IX).

A reacção de acoplamento é vantajosamente realizada utilizando um solvente inerte à reacção. Embora o solvente não esteja particularmente limitado desde que a reacção prossiga são preferidos, por exemplo, álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol e semelhantes; éteres, tais como 1,4-dioxano, tetra-hidrofurano, éter dietílico, éter terc-butilmetílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano e semelhantes; ésteres, tais como formato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo e semelhantes; hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, tricloroetileno e semelhantes; hidrocarbonetos, tais como n-hexano, benzeno,

tolueno e semelhantes; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e semelhantes; nitrilos, tais como acetonitrilo, propionitrilo e semelhantes; sulfóxidos, tais como dimetilsulfóxido e semelhantes; sulfolano; hexametilfosforamida; água; um seu solvente misto e semelhantes.

A reacção de acoplamento pode ser promovida por um catalisador metálico a ser utilizado quando necessário. Como o catalisador metálico podem ser utilizados complexos de metal possuindo vários ligandos e podem ser mencionados, por exemplo, compostos de paládio [e. g., acetato de paládio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), diclorobis(trietilfosfina)paládio(II), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, um complexo de acetato de paládio(II) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]; compostos de níquel [e. g., tetraquis(trifenilfosfina)níquel(0), cloreto de bis(trietilfosfina)níquel(II), cloreto de bis(trifenilfosfina)níquel(II)]; compostos de ródio [e. g., cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio(III)]; compostos de cobalto; compostos de cobre [e. g., óxido de cobre, cloreto de cobre(II)]; compostos de platina e semelhantes. Destes são preferidos os compostos de paládio, compostos de níquel e compostos de cobre.

A quantidade do catalisador metálico a ser utilizada é geralmente cerca de 0,000001 a cerca de 5 mol, de um modo preferido, cerca de 0,0001 a cerca de 0,2 mol, por 1 mol de composto (IX). Quando é utilizado um catalisador metálico instável ao oxigénio nesta reacção, a reacção é, de um modo

preferido, realizada numa corrente de gás inactivo (e. g., árgon gasoso ou azoto gasoso).

A temperatura de reacção é geralmente -10 a 250 °C, de um modo preferido, 0 a 150 °C. Embora o tempo de reacção varie dependendo dos tipos de composto (IX), composto Ar-M ou composto Ar-L'', catalisador metálico, base e solvente, temperatura de reacção e semelhantes, este é geralmente 1 min a 200 h, de um modo preferido, 5 min a cerca de 100 h.

<Passo 5B>

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

A reacção de acoplamento pode ser realizada de acordo com o método mostrado no Passo 5A ou um seu método análogo.

<Passo 6A>

O composto (XII) pode ser produzido submetendo o composto (X) a uma reacção de oxidação.

A reacção de oxidação pode ser realizada de acordo com o método mostrado no Passo 3A ou um seu método análogo.

<Passo 7A>

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

O composto (V) em que L é um grupo hidroxilo [a seguir, por vezes, abreviado como composto (V')] pode ser produzido submetendo o composto (XII) a uma reacção de redução.

A reacção de redução é geralmente realizada utilizando um agente de redução de acordo com um método convencional. Como o agente de redução podem ser mencionados, por exemplo, hidretos de metal, tais como hidreto de alumínio, hidreto de diisobutil-alumínio, hidreto de tributilestanho e semelhantes; complexos de hidreto de metal, tais como cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, boro-hidreto de sódio, hidreto de alumínio lítio e semelhantes; complexos de borano, tais como complexo de borano e tetra-hidrofurano, complexo de borano e sulfureto de dimetilo e semelhantes; alquilboranos, tais como hexilborano, disiamilborano e semelhantes; diborano; metais, tais como zinco, alumínio, estanho, ferro e semelhantes; metais alcalinos, tais como sódio, lítio e semelhantes/amónia líquido (redução de Birch) e semelhantes.

A quantidade de agente de redução a ser utilizada é determinada de modo apropriado de acordo com o tipo do agente de redução. Por exemplo, a quantidade do hidreto de metal, complexo de hidreto de metal, complexo de borano, alquilborano ou diborano a ser utilizada é geralmente cerca de 0,25 a cerca de 10 mol, de um modo preferido, cerca de 0,5 a cerca de 5 mol, por 1 mol de composto (XII), e a quantidade de metal (contendo metal alcalino utilizado para a redução de Birch) a ser utilizada é

geralmente cerca de 1 a cerca de 20 mol, de um modo preferido, cerca de 1 a cerca de 5 mol, por 1 mol de composto (XII).

A reacção de redução é vantajosamente realizada utilizando um solvente inerte à reacção. Embora o solvente não esteja particularmente limitado desde que a reacção prossiga são preferidos, por exemplo, álcoois, tais como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, terc-butanol e semelhantes; éteres, tais como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e semelhantes; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno e semelhantes; hidrocarbonetos saturados, tais como ciclo-hexano, hexano e semelhantes; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida e semelhantes; ácidos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanossulfónico e semelhantes; um seu solvente misto e semelhantes.

A temperatura de reacção é geralmente -20 a 100 °C, de um modo preferido, 0 a 80 °C. Embora o tempo de reacção varie dependendo do reagente ou solvente a ser utilizado, este é geralmente 10 min a 100 h, de um modo preferido, 30 min a 50 h.

O composto (V) em que L é um grupo de saída pode ser produzido fazendo reagir o composto (V') com um agente de halogenação ou um agente de sulfonilação.

Como o agente de halogenação pode ser utilizado, por exemplo, cloreto de tionilo, tribrometo de fósforo e semelhantes. Neste caso pode ser produzido o composto (V) em que L é um átomo de halogéneo (e. g., cloro, bromo).

A reacção do composto (V') com um agente de halogenação é realizada sem solvente, ou utilizando um solvente inerte à reacção. Como o solvente inerte à reacção podem ser mencionados, por exemplo, hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, tetracloro de carbono e semelhantes; hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno, xileno e semelhantes; éteres, tais como éter dietílico, éter diisopropílico, éter terc-butilmetílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e semelhantes; ésteres, tais como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de terc-butilo e semelhantes, e semelhantes. Alternativamente, o agente de halogenação pode ser utilizado num excesso para substituir um solvente.

A quantidade de agente de halogenação a ser utilizada é geralmente cerca de 1 a cerca de 10 mol, de um modo preferido cerca de 1 a cerca de 5 mol, por 1 mol de composto (V').

A temperatura de reacção é geralmente -20 a 100 °C, de um modo preferido, 0 a 80 °C. O tempo de reacção é geralmente 10 min até 100 h, de um modo preferido, 30 min a 48 h.

Como o agente de sulfonilação pode ser utilizado, por exemplo, halogenetos de sulfonilo, tais como cloreto de metanossulfonilo, cloreto de benzenossulfonilo, cloreto de p-toluenossulfonilo e semelhantes; anidridos de ácido sulfónico, tais como anidrido metanossulfónico, anidrido trifluorometanossulfónico e semelhantes, e semelhantes. Neste caso pode ser produzido o composto (V) em que L é, por exemplo, metanossulfoniloxilo, benzenossulfoniloxilo, p-toluenossulfoniloxilo, trifluorometanossulfoniloxilo e semelhantes.

A reacção do composto (V') com um agente de sulfonilação é geralmente realizada num solvente inerte à reacção, na presença de uma base. Como o solvente inerte à reacção podem ser mencionados aqueles exemplificados na reacção do composto (V') com o agente de halogenação supramencionado.

A quantidade de agente de sulfonilação a ser utilizada é geralmente cerca de 1 a cerca de 10 mol, de um modo preferido, cerca de 1 a cerca de 5 mol, por 1 mol de composto (V').

Como a base pode ser mencionada, por exemplo, aminas, tais como trietilamina, N-metilmorfolina e semelhantes; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos, tais como hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio e semelhantes; carbonatos de metais alcalinos, tais como carbonato de potássio e semelhantes, e semelhantes.

A quantidade da base a ser utilizada é geralmente cerca de 1 a cerca de 10 mol, de um modo preferido, cerca de 1 a cerca de 5 mol, por 1 mol de composto (V').

A temperatura de reacção é geralmente -20 a 100 °C, de um modo preferido, -10 a 80 °C. O tempo de reacção é geralmente 10 min até 24 h, de um modo preferido, 30 min até 8 h.

<Passo 7B>

O composto (XIII) pode ser produzido a partir do composto (XI) de acordo com o método mostrado no Passo 7A ou um seu método análogo.

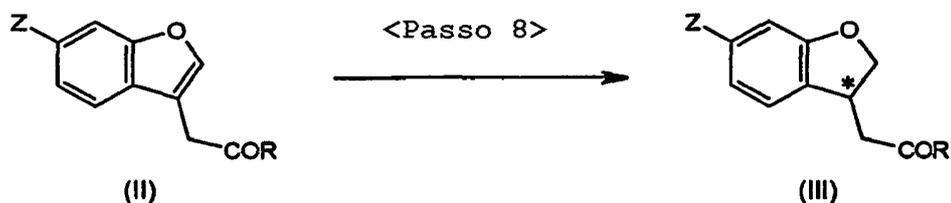
<Passo 7C>

O composto (VI) pode ser produzido a partir do composto (X) de acordo com o método mostrado no Passo 7A ou um seu método análogo.

O composto (VIII), o composto  $R^{1'}-X-L''$ , o composto  $R^1-X-L''$ , o composto Ar-M e o composto Ar-L''' utilizados no esquema 2 supramencionado estão facilmente disponíveis no mercado, e também podem ser produzidos de acordo com um método conhecido *per se* ou um seu método análogo.

Dos compostos (VII) pode ser produzida uma forma opticamente activa do ácido (6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)acético (o qual é um composto particularmente útil) ou um seu sal ou o composto (III) incluindo o composto, por exemplo, de acordo com o método mostrado no Esquema 3 seguinte ou um seu método análogo.

### Esquema 3



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

<Passo 8>

Uma forma opticamente activa do composto (III) pode ser produzida submetendo o composto (II) a uma reacção de redução assimétrica.

A reacção de redução assimétrica é vantajosamente realizada por hidrogenação utilizando um complexo de ródio-fosfina opticamente activo como um catalisador, na presença de uma base.

O complexo de ródio-fosfina opticamente activo, pode ser obtido produzindo a partir de uma fosfina opticamente activa e um complexo de ródio de acordo com um método conhecido, e isolando ou purificando de acordo com um meio conhecido (e. g., concentração, extracção com solvente, destilação fraccionada, cristalização, recristalização, cromatografia).

O complexo de ródio-fosfina opticamente activo também pode ser preparado adicionando uma fosfina opticamente activa e um complexo de ródio a um sistema reaccional.

Neste caso, a altura e ordem de adição da fosfina opticamente activa e do complexo de ródio ao sistema reaccional não estão particularmente limitados, e podem ser adicionados simultaneamente ao sistema reaccional ou adicionados separadamente de um modo escalonado.

Como a fosfina opticamente activa podem ser mencionados, por exemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (a seguir, por vezes, abreviado como BINAP); derivados de BINAP que têm substituinte(s) (e. g., um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, um grupo arilo C<sub>6-14</sub>

e semelhantes) no anel de naftilo do BINAP, por exemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-binaftilo; derivados de BINAP em que o anel de naftilo de BINAP está parcialmente hidrogenado, por exemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-5,6,7,8,5',6',7',8'-octa-hidro-1,1'-binaftilo (H8 BINAP); derivados de BINAP que têm 1 a 5 substituintes (e. g., um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> e semelhantes) num anel benzeno ligado ao átomo de fósforo do BINAP, por exemplo, 2,2'-bis-(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo (tol-BINAP), 2,2'-bis[bis(3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (xil-BINAP); 2,2'-bis(diciclo-hexilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo (BICHEP), 2,3-bis(difenilfosfino)butano (CHIRAPHOS), 1-ciclo-hexil-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-di-hidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano (DIOP), 1,2-bisfosforanobenzene substituído (DuPHOS), 1,2-bisfosforanoetano substituído (BPE), 5,6-bis-(difenilfosfino)-2-norborneno (NORPHOS), N,N'-bis(difenilfosfino)-N,N'-bis(1-feniletiletil)etilenodiamina (PNNP), 2,2'-difenilfosfino-1,1'-biciclo-pentilo (BICP), 4,12-bis(difenilfosfino)-[2,2]-paraciclofano (PhanePHOS), N-substituída-N-difenilfosfino-1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina (BoPhoz), 1-[2-(2-substituída-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 (Mandyphos), 2-substituído-fosfino-2-[α-(N,N-

dimetilamino)-o-2-substituído-fosfinofenil-metil]ferroceno (Taniaphos), 1,1-bis(2-substituído-fosfotano)ferroceno (FerroTANE), Solphos substituído e semelhantes. Destes são preferidos os DIOP, DuPHOS, BPE, BoPhoz, Josiphos, Walphos, Mandyphos, Taniaphos, FerroTANE e semelhantes, e são particularmente preferidos os FerroTANE e BPE.

Como o complexo de ródio podem ser mencionados, por exemplo, acetilacetatonabis(cicloocteno)ródio(I), acetilacetatonabis(etileno)ródio(I), acetilacetatonabis(1,5-ciclooctadieno)ródio(I), tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno)ródio(I), trifluorometanossulfonato de (1,5-ciclooctadieno)ródio (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 hidroxibis(1,5-ciclooctadieno)ródio(I), dicarbonilacetilacetatonaródio(I), dicarbonil(pentametilciclopentadienil)ródio(III) e semelhantes. Destes são preferidos os tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno)ródio(I) e trifluorometanossulfonato de (1,5-ciclooctadieno)ródio(I), e é particularmente preferido o trifluorometanossulfonato de (1,5-ciclooctadieno)ródio(I).

Embora a quantidade do complexo de ródio-fosfina opticamente activo a ser utilizada varie dependendo do recipiente reaccional, modo da reacção e semelhantes, aquela é, por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 0,00001 mol, de um modo

preferido cerca de 0,02 a cerca de 0,0001 mol, por 1 mol de composto (II).

Como a base a ser utilizada nesta reacção podem ser mencionados, por exemplo, os hidróxidos de metais alcalinos, tais como hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de cézio e semelhantes; alcóxidos de metais alcalinos possuindo 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 semelhantes; tioalcóxidos de metais alcalinos possuindo 1 a 6 átomos de carbono, tais como tiometóxido de sódio e semelhantes, e semelhantes. Destes são preferidos um hidróxido de metal alcalino e um alcóxido de metal alcalino, e é particularmente preferido um alcóxido de metal alcalino possuindo 1 a 6 átomos de carbono.

A quantidade da base a ser utilizada é cerca de 0,01 a cerca de 100 mol, de um modo preferido, cerca de 0,1 a cerca de 10 mol, por 1 mol de composto (II).

Esta reacção é geralmente realizada num solvente. Embora o solvente não esteja particularmente limitado, desde que seja inerte à reacção e possa solubilizar o composto de material de partida e o catalisador, podem ser utilizados, por exemplo, hidrocarbonetos aromáticos, tais como tolueno, xileno e semelhantes; hidrocarbonetos alifáticos, tais como heptano, hexano e semelhantes; hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno e semelhantes; éteres, tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano e semelhantes; álcoois, tais como

metanol, etanol, 2-propanol, butanol, álcool benzílico e semelhantes; nitrilos, tais como acetonitrilo e semelhantes; amidas, tais como N,N-dimetilformamida e semelhantes; sulfóxidos, tais como dimetilsulfóxido e semelhantes, e semelhantes. Estes solventes podem ser utilizados numa mistura numa proporção apropriada. O solvente é de um modo preferido, álcool, de um modo particularmente preferido, metanol.

Os solventes supramencionados são, de um modo preferido, utilizados na reacção após secagem e desarejamento.

A quantidade de solvente a ser utilizada é determinada de modo apropriado de acordo com a solubilidade do composto (II) e semelhantes. Por exemplo, quando é utilizado um álcool (de um modo preferido metanol) como um solvente, a reacção prossegue num estado que vai desde um sistema quase sem solvente até um sistema em que é utilizado não menos do que 100 vezes o peso do solvente de tipo álcool relativamente ao composto (II). Geralmente, o solvente é, de um modo preferido, utilizado em cerca de 2 a cerca de 50 vezes o peso relativamente ao composto (II).

A hidrogenação pode ser realizada por qualquer de uma reacção descontínua e uma reacção contínua. Além disso, a hidrogenação é realizada na presença de hidrogénio, em que a pressão de hidrogénio é, por exemplo, 1 a 200 atm, de um modo preferido, 1 a 10 atm.

A temperatura de reacção é geralmente  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de um modo preferido,  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de um modo mais preferido  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . O tempo de reacção é geralmente 0,5 a 48 h, de um modo preferido, 1 a 24 h.

A forma opticamente activa de composto (III) obtida pela reacção de redução assimétrica pode ser purificada por um meio conhecido (e. g., recristalização fraccionada, método de coluna quiral).

Em cada das reacções supramencionadas, quando o composto de partida tem um grupo amino, grupo carboxilo, grupo hidroxilo ou grupo mercapto como um substituinte, pode ser introduzido nestes grupos um grupo de protecção geralmente utilizado na química de péptidos e semelhantes. Ao remover o grupo de protecção como necessário após a reacção pode ser obtido o composto alvo.

Como o grupo de protecção de amino podem ser utilizados, por exemplo, os grupo formilo; grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (e. g., acetilo, propionilo), grupo benzoílo, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (e. g., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc)), grupo aliloxicarbonilo (Alloc), grupo feniloxicarbonilo, grupo fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), grupo aralquiloxi C<sub>7-10</sub>-carbonilo (e. g., benziloxicarbonilo), grupo tritilo, grupo ftaloílo, grupo ditiassuccinoílo e grupo N,N-dimetilaminometileno, possuindo cada opcionalmente substituinte(s), e semelhantes. Como o substituinte são utilizados, por exemplo, os grupo fenilo, átomo de halogéneo, grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (e. g., acetilo, propionilo, valerilo), grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, grupo nitro e semelhantes. O número de substituinte(s) é cerca de 1 a 3.

Como o grupo de protecção de carboxilo podem ser utilizados, por exemplo, o grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alilo, grupo benzilo, grupo fenilo, grupo tritilo e grupo trialquilsililo

(e. g., trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo), possuindo cada opcionalmente substituinte(s), e semelhantes. Como o substituinte são utilizados, por exemplo, os átomo de halogéneo, grupo formilo, grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (e. g., acetilo, propionilo, valerilo), grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, grupo nitro, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, C<sub>6-10</sub> grupo arilo (e. g., fenilo, naftilo) e semelhantes. O número de substituinte(s) é cerca de 1 a 3.

Como o grupo de protecção de hidroxilo podem ser utilizados, por exemplo, os grupo formilo; grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo aralquilo C<sub>7-10</sub>, grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (e. g., acetilo, propionilo), grupo benzoílo, grupo feniloxicarbonilo, grupo aralquilo C<sub>7-10</sub>-carbonilo (e. g., benziloxicarbonilo), grupo aralquil C<sub>7-10</sub>-carbonilo (e. g., benzilcarbonilo), grupo tetra-hidropiraniolo, grupo tetra-hidrofuranilo, grupo furaniolo e grupo trialquilsililo (e. g.; trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo), possuindo cada opcionalmente substituinte(s), e semelhantes. Como o substituinte são utilizados, por exemplo, átomo de halogéneo, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo aralquilo C<sub>7-10</sub> (e. g., benzilo), grupo arilo C<sub>6-10</sub> (e. g., fenilo, naftilo), grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, grupo nitro e semelhantes. O número de substituinte(s) é cerca de 1 a 4.

Como o grupo de protecção de mercapto podem ser mencionados, por exemplo, os grupo alquilo C<sub>1-6</sub> e grupo aralquilo C<sub>7-20</sub> (e. g., benzilo, tritilo), possuindo cada opcionalmente substituinte(s), e semelhantes. Como o substituinte são utilizados, por exemplo, átomo de halogéneo, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo fenilo, grupo aralquilo C<sub>7-10</sub> (e. g.,

benzilo), grupo alcoxilo C<sub>1-6</sub>, grupo nitro e semelhantes. O número de substituinte(s) é cerca de 1 a 4.

Para eliminação do grupo de protecção é utilizado um método conhecido *per se* ou um seu método análogo. Por exemplo, são utilizados os tratamentos com ácido, base, raios ultravioleta, hidrazina, fenil-hidrazina, N-metilditiocarbamato de sódio, fluoreto de tetrabutílamónio, acetato de paládio(II) e semelhantes ou redução.

Em cada um dos passos reaccionais supramencionados, quando desejado, o composto da presente invenção pode ser sintetizado utilizando ainda reacções de hidrólise, desprotecção, acilação, alquilação, hidrogenação, oxidação, redução, prolongamento da cadeia de carbono e troca de substituinte sozinhas ou numa associação de duas ou mais das mesmas. Para estas reacções são utilizados, por exemplo, os métodos descritos em Shin Jikken Kagaku Koza, Vols. 14 e 15, 1977 (Maruzen Press) e semelhantes.

Quando o produto objecto é obtido numa forma livre pelas reacções supramencionadas, o produto pode ser convertido num sal por um método convencional, e quando é obtido como um sal, o produto pode ser convertido numa forma livre ou num sal diferente por um método convencional. O composto da presente invenção assim obtido pode ser isolado e purificado a partir de uma mistura reaccional por um meio conhecido, tais como transferência de fase, concentração, extracção com solvente, destilação fraccionada, cristalização, recristalização, cromatografia e semelhantes.

Quando o composto (I) está presente como um isómero configuracional (estereoisómero), diastereómero, confórmero ou

semelhantes, cada um deles pode ser isolado pelos métodos de separação e purificação acima, consoante exigido. Além disso, quando o composto (I) está na forma de racematos, estes podem ser separados nas formas S e R por qualquer resolução óptica convencional.

Quando o composto (I) inclui estereoisómeros, os isómeros sozinhos e as misturas de cada dos isómeros estão incluídos no âmbito da presente invenção.

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

O composto (I) pode ser marcado com um isótopo (e. g.,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$  e semelhantes) ou semelhantes.

Uma vez que o composto (I) (o qual é a seguir referido como o composto da presente divulgação) tem um acção moduladora da função do receptor GPR40, particularmente, uma actividade agonista do receptor GPR40, e tem uma toxicidade baixa (e. g., influência em parâmetros hematológicos, tais como o número de glóbulos vermelhos, valor de hematócrito, concentração de hemoglobina, MCH, MCHC, MCV, contagem de plaquetas, contagem de leucócitos, contagem de reticulócitos no sangue, classificação de leucócitos e semelhantes; parâmetros bioquímicos do sangue tais como proteína total, albumina, razão A/G, glucose, colesterol total, triglicéridos, azoto de ureia, creatinina, bilirrubina total, AST, ALT, LDH, ALP, CK, Na, K, Cl, cálcio, fósforo inorgânico, retinol (vitamina A) e semelhantes) e um menor número de efeitos secundários (e. g., toxicidade aguda, toxicidade crónica, toxicidade genética, toxicidade reprodutiva,

cardiotoxicidade, interacção entre fármacos, carcinogenicidade), ele é útil como um modulador seguro da função do receptor GPR40, de um modo preferido, agonista de GPR40.

O composto da presente divulgação mostra uma acção moduladora da função do receptor GPR40 superior em mamíferos (e. g., ratinho, rato, hamster, coelho, gato, cão, bovino, ovelhas, macaco, humano) e é útil como um modulador da função fisiológica em que está envolvido o receptor GPR40 ou como agente para a profilaxia ou tratamento de patologias ou doenças nas quais está envolvido o receptor GPR40.

Para ser específico, o composto da presente divulgação é útil como um modulador da secreção de insulina (de um modo preferido, secretagogo de insulina), agente hipoglicémico e protector de células  $\beta$  pancreáticas.

Em particular, o composto da presente divulgação é útil como um secretagogo de insulina dependente do nível de glucose no sangue com base na actividade agonista do receptor GPR40 do mesmo. Isto é, ao contrário das sulfonilureias, o composto da presente invenção é útil como secretagogo de insulina que não provoca hipoglicemia.

Além do mais, o composto da presente divulgação é útil como um agente para a profilaxia ou tratamento de doenças, tais como diabetes, tolerância reduzida à glucose, cetose, acidose, complicações diabéticas (e. g., neuropatia diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética, macroangiopatia, gangrena diabética), edema macular, hiperlipidemia, distúrbio genital, doença da pele, artropatia, osteopenia, arteriosclerose, doença trombótica, dispepsia, distúrbio da memória e aprendizagem,

depressão, depressão e loucura, esquizofrenia, distúrbio de hiperactividade com déficit de atenção, distúrbio visual, distúrbio de regulação do apetite (e. g., hiperorexia), obesidade, hipoglicemia, hipertensão, edema, resistência à insulina, diabetes instável, atrofia gordurosa, alergia à insulina, insulinoma, lipotoxicidade, hiperinsulinemia, cancros (e. g., cancro da mama), síndrome metabólica, doenças imunológicas (e. g., imunodeficiência), doença inflamatória (e. g., enterite, artrite, alergia), esclerose múltipla, insuficiência renal aguda e semelhantes. Aqui, a diabetes inclui diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes gestacional e diabetes obesa. Além disso, a hiperlipidemia inclui hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipolipoproteinemia/lipoproteinemia de alta densidade, hiperlipidemia pós-prandial e semelhantes.

Em relação aos critérios de diagnóstico da diabetes, a Sociedade de Diabetes do Japão apresentou novos critérios de diagnóstico em 1999.

De acordo com este relatório, a diabetes é um estado que apresenta qualquer de um nível de glucose no sangue em jejum (concentração de glucose no plasma intravenoso) não inferior a 126 mg/dL, um nível no teste de tolerância de 75 g de glucose oral (OGTT 75 g) às 2 h (concentração de glucose no plasma intravenoso) não inferior a 200 mg/dL e um nível de glucose no sangue pós-prandial (concentração de glucose no plasma intravenoso) não inferior a 200 mg/dL. Um estado que não se enquadre na diabetes supramencionada e diferente de “um estado que apresenta um nível de glucose no sangue em jejum (concentração de glucose no plasma intravenoso) inferior a 110 mg/dL ou um nível no teste de tolerância de 75 g de glucose

oral (OGTT 75 g) às 2 h (concentração de glucose no plasma intravenoso) inferior a 140 mg/dL" (tipo normal) é chamada de "tipo fronteira".

Além disso, a ADA (Associação de Diabetes Americana) e a OMS apresentaram novos critérios de diagnóstico da diabetes.

De acordo com estes relatórios, a diabetes é um estado que apresenta um nível de glucose no sangue em jejum (concentração de glucose no plasma intravenoso) não inferior a 126 mg/dL ou um nível no teste de tolerância de 75 g de glucose oral às 2 h (concentração de glucose no plasma intravenoso) não inferior a 200 mg/dL.

De acordo com os relatórios das ADA e OMS supramencionados, a tolerância reduzida à glucose é um estado que apresenta um nível no teste de tolerância de 75 g de glucose oral às 2 h (concentração de glucose no plasma intravenoso) não inferior a 140 mg/dL e inferior a 200 mg/dL. De acordo com o relatório da ADA, um estado que apresenta um nível de glucose no sangue em jejum (concentração de glucose no plasma intravenoso) não inferior a 110 mg/dL e inferior a 126 mg/dL é chamada IFG (Glucose Anormal em Jejum). De acordo com o relatório da OMS, a IFG (Glucose Anormal em Jejum) significa um estado que apresenta um nível de glucose no sangue em jejum (concentração de glucose no plasma intravenoso) não inferior a 110 mg/dL e inferior a 126 mg/dL e é chamada IFG (Glicemia Anormal em Jejum).

O composto da presente divulgação pode ser também utilizado como um agente para a profilaxia ou tratamento de diabetes, tipo fronteira, tolerância reduzida à glucose, IFG (Glucose Anormal em Jejum) e IFG (Glicemia Anormal em Jejum), como determinadas

de acordo com os novos critérios de diagnóstico supramencionados. Além do mais, o composto da presente invenção pode prevenir o progresso do tipo fronteira, tolerância reduzida à glucose, IFG (Glucose Anormal em Jejum) ou IFG (Glicemia Anormal em Jejum) para diabetes.

O composto da presente divulgação é também útil como um agente terapêutico para a diabetes com falência secundária a sulfonilureias e proporciona um efeito superior de secreção de insulina e um efeito hipoglicémico para doentes diabéticos para os quais os compostos de sulfonilureia e os secretagogos de insulina de acção rápida falham em proporcionar um efeito de secreção de insulina e, por conseguinte, falham em proporcionar um efeito hipoglicémico suficiente.

Aqui, como o composto de sulfonilureia pode ser mencionado um composto possuindo um esqueleto de sulfonilureia ou um seu derivado (e. g., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, aceto-hexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzole e semelhantes).

Como o secretagogo de insulina de acção rápida pode ser mencionado um composto que promove a secreção de insulina a partir de células  $\beta$  pancreáticas do mesmo modo que um composto de sulfonilureia, embora não possua um esqueleto de sulfonilureia, tais como os compostos de glinida (e. g., repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida ou um seu hidrato de sal de cálcio etc.), e semelhantes.

O composto da presente divulgação mostra toxicidade baixa e pode ser administrado de modo seguro por via oral ou por via parentérica (e. g., administração tópica, rectal, intravenosa)

na forma do composto da presente invenção tal como é ou depois de ser misturado com um veículo farmacologicamente aceitável para dar uma preparação farmacêutica, de acordo com um método conhecido per se utilizado em métodos gerais de produção de preparações farmacêuticas.

A forma de dosagem da preparação farmacêutica supramencionada é, por exemplo, um agente oral, tais como comprimidos (incluindo comprimidos sublinguais e comprimidos oralmente desintegráveis), cápsulas (incluindo cápsulas moles e microcápsulas), granulados, pós, trociscos, xaropes, emulsões, suspensões e semelhantes; ou um agente parentérico, tais como injeções (e. g., injeções subcutâneas, injeções intravenosas, injeções intramusculares, injeções intraperitoneais, infusões gota a gota), agentes externos (e. g., preparações transdérmicas, pomadas), supositórios (e. g., supositórios rectais, supositórios vaginais), pastilhas, preparações nasais, preparações pulmonares (inalações), preparações oftálmicas e semelhantes.

Estas preparações podem ser preparações de libertação controlada (e. g., microcápsulas de libertação prolongada), tais como preparações de libertação imediata, preparações de libertação prolongada e semelhantes.

O conteúdo do composto da presente divulgação numa preparação farmacêutica é cerca de 0,01 a cerca de 100% em peso relativamente à preparação completa. Embora a dose varie dependendo, por exemplo, do indivíduo submetido a administração, via de administração, doenças, estado e semelhantes, o composto da presente invenção (como um ingrediente activo) pode ser administrado por via oral a um doente com diabetes (peso

corporal cerca de 60 kg) a cerca de 0,01 a cerca de 30 mg/kg de peso corporal por dia, de um modo preferido, cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/kg de peso corporal por dia, de um modo mais preferido, cerca de 1 a cerca de 20 mg/kg de peso corporal por dia, a qual pode ser dada de uma vez ou em várias porções ao dia.

Como o veículo farmacologicamente aceitável supramencionado podem ser mencionadas várias substâncias veículo orgânicas ou inorgânicas convencionalmente utilizadas como um material da preparação. Por exemplo, podem ser mencionados um excipiente, lubrificante, aglutinante e desintegrante para preparações sólidas; solvente, auxiliares de dissolução, agente de suspensão, agente de isotonicidade, tampão e agente calmante para preparações líquidas e semelhantes. Quando necessário podem ser utilizados aditivos convencionais, tais como conservantes, antioxidantes, corantes, edulcorantes, agentes de adsorção, humectantes e semelhantes.

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

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

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

Como o desintegrante podem ser mencionados, por exemplo, amido, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilamido de sódio, L-hidroxi-propilcelulose e semelhantes.

Como o solvente podem ser mencionados, por exemplo, água para preparação injectável, álcool, propilenoglicol, macrogol, óleo de sésamo, óleo de milho, azeite e semelhantes.

Como os auxiliares de dissolução podem ser mencionados, por exemplo, polietilenoglicol, propilenoglicol, D-manitol, benzoato de benzilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio e semelhantes.

Como o agente de suspensão podem ser mencionados, por exemplo, tensioactivos, tais como esteariltri-etanolamina, laurilsulfato de sódio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, monoestearato de glicerol e semelhantes; polímeros hidrófilos, tais como poli(álcool vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e semelhantes, e semelhantes.

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

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

Como o agente calmante pode ser mencionado, por exemplo, álcool benzílico e semelhantes.

Como o conservante podem ser mencionados, por exemplo, p-hidroxibenzoatos, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenetílico, ácido desidroacético, ácido sórbico e semelhantes.

Como o antioxidante podem ser mencionados, por exemplo, sulfitos, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol e semelhantes.

Como o corante podem ser mencionados, por exemplo, pigmentos de alcatrão comestíveis solúveis em água (e. g., corantes alimentares, tais como Corante Alimentar Vermelho nº 2 e 3, Corante Alimentar Amarelo nº 4 e 5, Corante Alimentar Azul nº 1 e 2 e semelhantes), pigmentos "lake" insolúveis em água (e. g., sal de alumínio do pigmento de alcatrão comestível solúvel em água supramencionado e semelhantes), pigmentos naturais (e. g.,  $\beta$ -caroteno, clorofila, óxido de ferro vermelho etc.) e semelhantes.

Como o edulcorante podem ser mencionados, por exemplo, sacarina de sódio, glicirrizinato dipotássico, aspartamo, estévia e semelhantes.

Além do mais, o composto da presente divulgação é utilizado em associação com outros agentes terapêuticos para a diabetes.

Os outros agentes terapêuticos para a diabetes incluem preparações de insulina (e. g., preparações de insulina animal extraída do pâncreas de bovino ou suíno; preparações de insulina humana geneticamente sintetizada utilizando *Escherichia coli* ou

levedura; insulina de zinco; insulina protamina de zinco; fragmento ou derivado de insulina (e. g., INS-1), preparação de insulina oral), moduladores da função do PPAR (e. g., pioglitazona ou um seu sal (de um modo preferido cloridrato), inibidores de  $\alpha$ -glucosidase (e. g., voglibose, acarbose, miglitol, emiglitalto), biguanidas (e. g., fenformina, metformina, buformina ou um seu sal (e. g., cloridrato, fumarato, succinato)), [sulfonilureia (e. g., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, cloropropamida, tolazamida, aceto-hexamida, gliclopiramida, glimepirida), mitiglinida ou seu hidrato de sal de cálcio, nateglinida], inibidores de dipeptidil-peptidase IV (e. g., NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, P93/01, NVP-DPP-728, Vildagliptina, Saxagliptina, T-6666, sitagliptina, TS-021, alogliptina ou um seu sal (de um modo preferido, benzoato), 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo ou um seu sal (de um modo preferido succinato), 2-[2-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo ou um seu sal (de um modo preferido, tartarato)).

O fármaco de associação é, de um modo preferido, uma preparação de insulina, um modulador da função de PPAR (de um modo preferido, pioglitazona ou seu cloridrato), um inibidor de  $\alpha$ -glucosidase (de um modo preferido, voglibose), uma biguanida (de um modo preferido metformina ou seu cloridrato), uma sulfonilureia (de um modo preferido ,glibenclamida, glimepirida), mitiglinida ou seu hidrato de sal de cálcio, nateglinida, um inibidor de dipeptidil-peptidase IV (de um modo preferido, alogliptina ou o seu benzoato, 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo ou o seu succinato,

2-[2-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo ou o seu tartarato).

Ao combinar o composto da presente divulgação com um fármaco concomitante podem ser conseguidos efeitos superiores, tais como

(1) redução da dose do composto da presente divulgação ou de um fármaco concomitante em comparação com a administração individual do composto da presente invenção ou de um fármaco concomitante,

(2) ajuste possível ao longo do intervalo de tratamento seleccionando um fármaco concomitante possuindo uma acção e mecanismo diferentes daqueles do composto da presente divulgação,

(3) concepção possível de um efeito de tratamento prolongado seleccionando um fármaco concomitante possuindo uma acção e mecanismo diferentes daqueles do composto da presente divulgação,

(4) um efeito sinérgico proporcionado por uma utilização associada do composto da presente divulgação e de um fármaco concomitante, e semelhantes.

Quando o composto da presente divulgação e um fármaco concomitante são utilizados em associação, a altura de administração do composto da presente divulgação e do fármaco concomitante não está limitada, e o composto da presente invenção e o fármaco concomitante podem ser administrados simultaneamente, ou podem ser administrados em alturas escalonadas, a um indivíduo submetido a administração. A dosagem do fármaco concomitante pode ser determinada de acordo com a dose clinicamente utilizada e pode ser apropriadamente

seleccionada dependendo do indivíduo submetido a administração, via de administração, doença, associação e semelhantes.

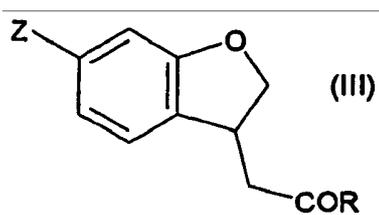
Como o modo de administração do composto da presente divulgação e do fármaco concomitante podem ser mencionados os seguintes métodos: (1) O composto da presente divulgação e o fármaco concomitante são formulados simultaneamente para dar uma única preparação que é administrada. (2) O composto da presente divulgação e o fármaco concomitante são formulados separadamente para dar dois tipos de preparações que são administradas simultaneamente pela mesma via de administração. (3) O composto da presente divulgação e o fármaco concomitante são formulados separadamente para dar dois tipos de preparações que são administradas pela mesma via de administração em momentos escalonados. (4) O composto da presente divulgação e o fármaco concomitante são formulados separadamente para dar dois tipos de preparações que são administradas simultaneamente por vias de administração diferentes. (5) O composto da presente divulgação e o fármaco concomitante são formulados separadamente para dar dois tipos de preparações que são administradas por vias de administração diferentes em momentos escalonados (por exemplo, o composto da presente invenção e o fármaco concomitante são administrados por esta ordem ou por ordem inversa), e semelhantes.

O ácido (6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)acético é um composto útil como um material de partida para produzir o composto da presente divulgação, ou um seu sal.

O composto pode ser produzido, por exemplo, de acordo com o método descrito no Exemplo 17 mencionado abaixo. O composto pode ser um racemato ou uma forma opticamente activa. Como um sal do

composto podem ser mencionados aqueles semelhantes aos sais do composto (I), sendo dada preferência a um sal de metal.

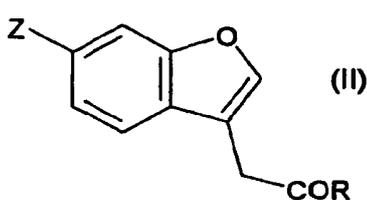
Além do mais, a presente divulgação descreve um método de produção de uma forma opticamente activa de um composto representado pela fórmula (III):



em que

Z é um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxilo opcionalmente substituído; e

R é um grupo hidroxilo opcionalmente substituído, ou um seu sal, o qual compreende submeter um composto representado pela fórmula (II):



em que cada símbolo é como definido acima, ou um seu sal a um reacção de redução assimétrica.

Aqui, Z é, de um modo preferido, um grupo hidroxilo ou um grupo alcóxido C<sub>1-6</sub>, de um modo mais preferido um grupo hidroxilo.

R é, de um modo preferido, um grupo hidroxilo ou um grupo alcóxido C<sub>1-6</sub>, de um modo mais preferido, um grupo hidroxilo.

Como sais do composto (II) e composto (III) podem ser mencionados aqueles semelhantes aos sais do composto (I), sendo dada preferência a um sal de metal, respectivamente.

### **Exemplos**

A presente invenção é ainda explicada em pormenor por referência aos seguintes Exemplos de Referência, Exemplos, Exemplos de Formulação e Exemplo Experimental, os quais são meros exemplos de trabalho para não serem interpretados como limitativos e podem ser modificados sem se sair do âmbito da presente invenção.

A expressão "temperatura ambiente" nos Exemplos de Referência e Exemplos seguintes indica geralmente a gama desde cerca de 10 °C a cerca de 35 °C. O rendimento químico é um rendimento de isolamento (% mol/mol) ou foi obtido por cromatografia líquida de alta eficiência. A pureza óptica (rendimento assimétrico) de formas opticamente activas foi avaliada de acordo com o excesso enantiomérico (% e.e.). O excesso enantiomérico foi determinado pela fórmula seguinte:

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

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

em que (R) e (S) são, cada, uma área de cada enantiômero na cromatografia líquida de alta eficiência.

O solvente utilizado para cromatografia é em % em volume e as outras “%” são em % em peso.

O próton do OH, o próton do NH, etc., que não puderam ser confirmados por originarem um pico largo no espectro de RMN de próton não são incluídos nos dados.

Os outros símbolos aqui utilizados significam o seguinte:

s: singuleto

d: duplete

t: triplete

q: quarteto

m: multiplete

l: largo

J: constante de acoplamento

Hz: Hertz

CDCl<sub>3</sub>: clorofórmio deuterado

DMSO-d<sub>6</sub>: dimetilsulfóxido deuterado

RMN de <sup>1</sup>H: ressonância magnética nuclear de próton

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

(S,S)-Et-FerroTANE: (-)-1,1'-bis((2S,4S)-2,4-dietilfosfotano)ferroceno

Nos Exemplos de Referência e Exemplos seguintes, o ponto de fusão, espectro de massa (MS) e espectro de ressonância magnética nuclear (RMN) foram medidos nas seguintes condições. Ferramentas de medição do ponto de fusão: foi utilizado um

aparelho de medição de micro ponto de fusão Yanagimoto ou um aparelho de medição de ponto de fusão Büchi tipo B-545.

Ferramentas de medição de MS: Waters Corporation ZMD, Waters Corporation ZQ2000 ou Micromass Ltd., platform II Método de ionização: Ionização por Electrospray (ESI) ou Ionização Química à Pressão atmosférica (APCI). A menos que especificamente indicado, foi utilizada ESI.

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 nas seguintes condições. Ferramentas de HPLC preparativa: Gilson, Inc., sistema de purificação de alto débito

coluna: YMC Combiprep ODS-A S-5  $\mu\text{m}$ , 20  $\times$  50 mm

solvente:

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

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

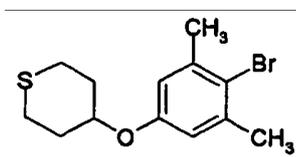
ciclo de gradiente A: 0,00 min (Solução A/Solução B = 90/10), 1,20 min (Solução A/Solução B = 90/10), 4,75 min (Solução A/Solução B = 0/100), 7,30 min (Solução A/Solução B = 0/100), 7,40 min (Solução A/Solução B = 90/10), 7,50 min (Solução A/Solução B = 90/10).

ciclo de 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).

caudal: 25 mL/min, método de detecção: UV 220 nm

Nos Exemplos, o valor numérico entre parêntesis no “tempo de retenção” das condições de cromatografia líquida de alta eficiência mostra a proporção de cada isômero óptico produzido numa mistura dos isômeros ópticos.

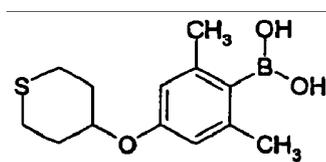
**Exemplo de Referência 1** 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)tetra-hidro-2H-tiopirano



A uma solução de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (0,201 g, 1,00 mmol), tetra-hidro-2H-tiopiran-4-ol (0,130 g, 1,10 mmol) e trifenilfosfina (0,341 g, 1,30 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi adicionado azodicarboxilato de dietilo (solução a 40% em tolueno, 0,591 mL, 1,30 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h. Foram adicionados tetra-hidro-2H-tiopiran-4-ol (0,0591 g, 0,500 mmol), trifenilfosfina (0,157 g, 0,600 mmol) e azodicarboxilato de dietilo (solução a 40% em tolueno, 0,272 mL, 0,600 mmol), e a mistura foi ainda agitada durante 1,5 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 20:80) para dar o composto em epígrafe (0,261 g, rendimento 86%) como cristais incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

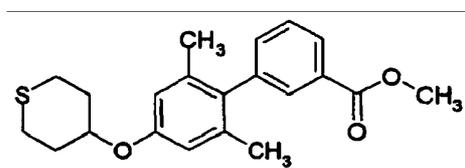
**Exemplo de Referência 2** ácido [2,6-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-tiopiran-4-iloxi)fenil]borónico



A uma solução de 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)tetra-hidro-2H-tiopirano (3,01 g, 10,0 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL) foi adicionada, gota a gota, solução de n-butil-lítio em hexano (1,6 M, 6,57 mL, 10,5 mmol) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , e a mistura reaccional foi agitada durante 1,5 h à mesma temperatura. Foi adicionado borato de triisopropilo (6,92 mL, 30,0 mmol) e a mistura foi agitada de um dia para o outro, durante o qual a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi arrefecida com gelo, foi adicionado ácido clorídrico 2 M (50 mL) e a mistura foi agitada durante 2,5 h. A camada aquosa e a camada orgânica foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado enquanto era simultaneamente ajustada até ficar neutra. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com hexano frio para dar o composto em epígrafe (1,89 g, rendimento 71%) como cristais incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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** 2',6'-dimetil-4'-(tetra-hidro-2H-tiopiran-4-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo

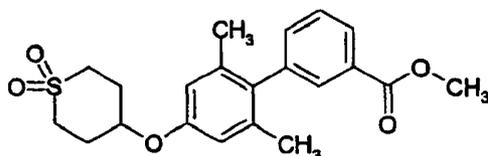


Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 6, o composto em epígrafe foi obtido como cristais incolores a partir de ácido [2,6-dimetil-4-(tetra-hidro-2H-tiopiran-4-iloxi)fenil]borónico e 3-bromobenzoato de metilo.

rendimento 86%.

ponto de fusão 69-71 °C.

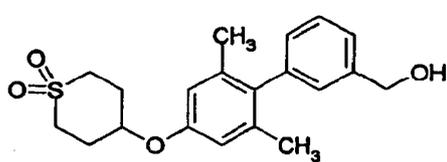
**Exemplo de Referência 4** 4'-[(1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo



A uma solução de 2',6'-dimetil-4'-(tetra-hidro-2H-tiopiran-4-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo (1,56 g, 4,38 mmol) em acetato de etilo (20 mL) foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico (65%, 2,44 g, 9,20 mmol) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 16 h, durante as quais a mistura foi deixada aquecer gradualmente até à temperatura ambiente. Foi adicionado acetato de etilo à mistura reaccional. A mistura foi lavada com uma mistura de hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e solução aquosa de tiosulfato de sódio, em seguida, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de acetato de etilo-hexano para dar o composto em epígrafe (1,45 g, rendimento 85%) como cristais incolores.

ponto de fusão 180 °C.

**Exemplo de Referência 5** {4'-[(1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metanol



A uma solução de 4'-[(1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo (0,128 g, 0,33 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL) foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (80%, 15,7 mg, 0,33 mmol) em pequenas porções sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 1,5 h. Foi adicionado sulfato de sódio 10 hidrato (0,106 g, 0,33 mmol) em pequenas porções à mistura reaccional e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A substância insolúvel foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar o composto em epígrafe (0,111 g, rendimento 93%) como um pó amorfo incolor.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,76(1H, t,  $J=5,6$  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,  $J=5,6$  Hz), 6,68(2H, s), 7,05(1H, dt,  $J=7,4, 1,5$  Hz), 7,12(1H, s), 7,31-7,38(1H, m), 7,42(1H, t,  $J=7,4$  Hz).

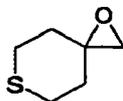
**Exemplo de Referência 6** 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído



4-Bromo-3,5-dimetilfenol (10,3 g, 51,0 mmol) e ácido (3-formilfenil)borónico (7,67 g, 51,2 mmol) foram dissolvidos numa mistura de solução aquosa de carbonato de sódio 1 M (150 mL), etanol (50 mL) e tolueno (150 mL). Após substituição em árgon, foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (2,95 g, 2,55 mmol) e a mistura reaccional foi agitada a 80 °C durante 24 h sob atmosfera de árgon. A mistura reaccional foi deixada arrefecer e foi adicionada água. A mistura foi diluída com acetato de etilo e a substância insolúvel foi filtrada através de celite. A camada orgânica do filtrado foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 40:60) para dar o composto em epígrafe (9,53 g, rendimento 83%) como cristais amarelos pálidos.

MS m/z 227 (M + H)<sup>+</sup>.

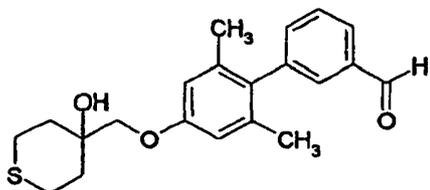
**Exemplo de Referência 7** 1-oxa-6-tiaespiro[2.5]octano



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 durante 1 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionada, gota a gota, ao longo de 20 min, uma solução de tetra-hidro-4H-tiopiran-4-ona (14,8 g, 127,0 mmol) em dimetilsulfóxido (60 mL) à mistura reaccional e a solução reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h. A mistura foi diluída com água e extraída com éter dietílico. A camada orgânica foi sucessivamente lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi deixado em repouso à temperatura ambiente e os cristais precipitados foram lavados com uma pequena quantidade de hexano e secos para dar o composto em epígrafe (8,22 g, rendimento 50%) como agulhas incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,69-1,82(2H, m), 1,93-2,09(2H, m), 2,56-2,73(4H, m), 2,85-3,01(2H, m).

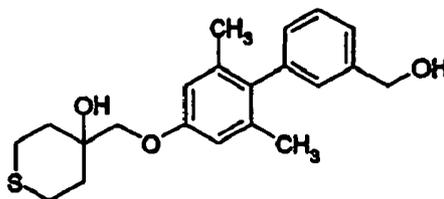
**Exemplo de Referência 8** 4'-[(4-hidroxitetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído



A uma solução de 1-oxa-6-tiaespiro[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 durante 12 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi neutralizado com ácido clorídrico 1 M e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado de éter diisopropílico para dar o composto em epígrafe (12,3 g, rendimento 78%) como cristais incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=7,5, 1,5$  Hz), 7,59(1H, t,  $J=7,5$  Hz), 7,66(1H, t,  $J=1,5$  Hz), 7,87(1H, dt,  $J=7,5, 1,5$  Hz), 10,05(1H, s).

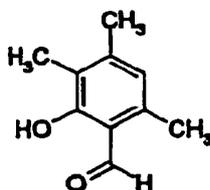
**Exemplo de Referência 9** 4-([3'-(hidroximetil)-2,6-dimetilbifenil-4-il]oxi)metil)tetra-hidro-2H-tiopiran-4-ol



A uma solução de 4'-[(4-hidroxitetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (2,12 g, 5,95 mmol) num solvente misto de tetra-hidrofurano (8 mL) e metanol (4 mL) foi adicionado boro-hidreto de sódio (0,225 g, 5,95 mmol) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 20 min. A solução reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, foi adicionada solução aquosa de cloreto de amónio ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto em epígrafe (1,87 g, rendimento 88%) como cristais incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,70(1H, t,  $J=5,8$  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,  $J=5,8$  Hz), 6,67(2H, s), 7,02-7,09(1H, m), 7,12(1H, s), 7,31-7,37(1H, m), 7,41(1H, t,  $J=7,4$  Hz).

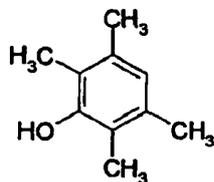
**Exemplo de Referência 10** 2-hidroxi-3,4,6-trimetilbenzaldeído



Uma solução de 2,3,5-trimetilfenol (13,6 g, 100 mmol,) em diclorometano (20 mL) foi arrefecida com gelo, foi adicionado, gota a gota, tetracloreto de titânio (41,7 g, 220 mmol) ao longo de 0,5 h sob atmosfera de azoto e a mistura reaccional foi agitada durante 1 h. Foi adicionado, gota a gota, éter diclorometil-metílico (11,5 g, 100 mmol) e a mistura foi ainda agitada durante 6 h. A mistura reaccional foi tratada com solução aquosa saturada de cloreto de amónio e extraída com diclorometano. O extracto foi sucessivamente lavado com ácido clorídrico diluído, hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 50:50) para dar o composto em epígrafe (6,58 g, rendimento 40%) como cristais castanhos pálidos.

MS m/z 165 (M + H)<sup>+</sup>.

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



2-Hidroxi-3,4,6-trimetilbenzaldeído (6,58 g, 40,1 mmol) foi dissolvido em metanol (120 mL), foi adicionado paládio a 10%-carvão (produto contendo 50% de água, 1,0 g) sob atmosfera de hidrogénio (pressão de balão) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 22 h. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de metanol para dar o composto em epígrafe (0,73 g, rendimento 12%) como cristais incolores. A solução-mãe foi concentrada sob pressão reduzida para dar uma segunda colheita (5,10 g, rendimento 85%).

MS m/z 151 (M + H)<sup>+</sup>.

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

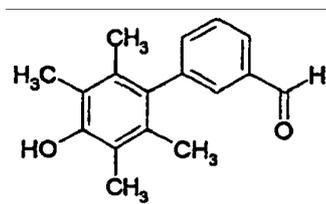


A uma suspensão de 2,3,5,6-tetrametilfenol (5,10 g, 34,0 mmol) em ácido acético (90 ml) foi adicionada ,gota a gota, uma solução de bromo (1,98 mL, 38,6 mmol) em ácido acético (30 mL) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante

5 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com acetato de etilo e lavado sucessivamente com solução aquosa de tiosulfato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram lavados com éter de petróleo para dar o composto em epígrafe (5,10 g, rendimento 66%) como cristais amarelos pálidos. A solução-mãe foi concentrada sob pressão reduzida e lavada com éter de petróleo para dar uma segunda colheita (1,38 g, rendimento 18%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,23(6H, s), 2,40(6H, s), 4,59(1H, s).

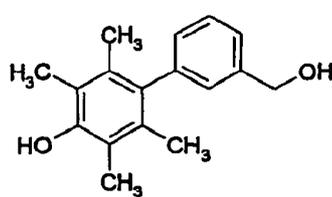
**Exemplo de Referência 13** 4'-hidroxi-2',3',5',6'-tetrametilbifenil-3-carbaldeído



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 6, o composto em epígrafe foi obtido como cristais incolores a partir de 4-bromo-2,3,5,6-tetrametilfenol e ácido (3-formilfenil)borónico. Rendimento 79%.

MS  $m/z$  255 ( $M + H$ ) $^+$ .

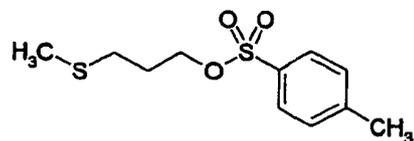
**Exemplo de Referência 14** 3'-(hidroximetil)-2,3,5,6-tetrametilbifenil-4-ol



Uma solução de 4'-hidroxi-2',3',5',6'-tetrametilbifenil-3-carbaldeído (2,03 g, 8,00 mmol) num solvente misto de metanol (10 mL) e tetra-hidrofurano (20 mL) foi arrefecida com gelo, foi adicionado boro-hidreto de sódio (90%, 0,336 g, 8,00 mmol) e a mistura foi agitada durante 2 h sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi tratada com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (1,90 g, rendimento 93%) como cristais incolores.

ponto de fusão 152-153 °C.

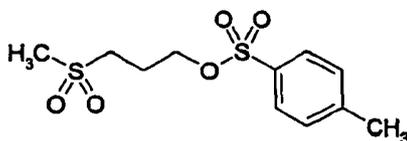
**Exemplo de Referência 15** 4-metilbenzenossulfonato de 3-(metiltio)propilo.



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 arrefecida com gelo e foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloreto de *p*-toluenossulfonilo (14,3 g, 75,0 mmol) em tolueno (50 mL) sob atmosfera de azoto. Depois de concluída a adição, gota a gota, a mistura foi agitada durante 3 h, durante as quais a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 40:60) para dar o composto em epígrafe (12,2 g, rendimento 94%) como um óleo incolor.

MS  $m/z$  261 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

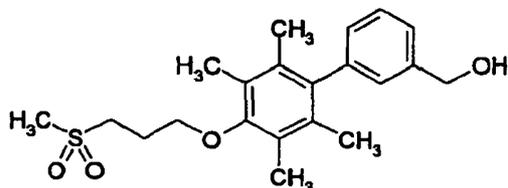
**Exemplo de Referência 16** 4-metilbenzenossulfonato de 3-(metilsulfonyl)propilo



A uma solução de 4-metilbenzenossulfonato de 3-(metiltio)propilo (12,2 g, 46,9 mmol) em metanol (250 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de peroxissulfato de potássio (nome comercial: OXONE, 57,7 g, 93,8 mmol) em água (250 mL) sob arrefecimento com gelo. Depois de concluída a adição, gota a gota, a mistura foi agitada durante 20 h, durante as quais a mistura foi deixada aquecer gradualmente até à temperatura ambiente. O metanol foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura foi diluída com água, e o material orgânico foi extraído com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram lavados com acetato de etilo-heptano para dar o composto em epígrafe (13,1 g, rendimento 96%) como cristais incolores.

MS m/z 293 (M + H)<sup>+</sup>.

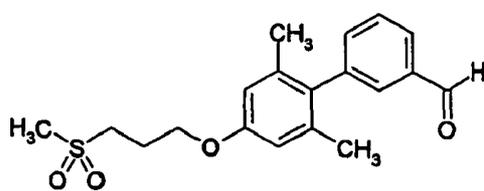
**Exemplo de Referência 17** {2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol



A uma solução de 3'-(hidroximetil)-2,3,5,6-tetrametilbifenil-4-ol (0,616 g, 2,40 mmol) e 4-metilbenzenossulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (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 durante 12 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi sucessivamente lavado com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20) e os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,577 g, rendimento 85%) como cristais incolores.

ponto de fusão 132-134 °C.

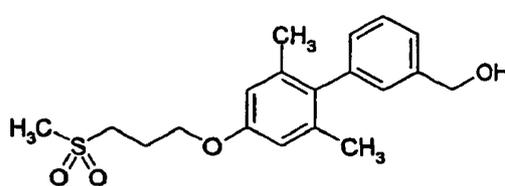
**Exemplo de Referência 18** 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldeído



A uma solução de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (2,26 g, 10,0 mmol) e 4-metilbenzenossulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (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 durante 24 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi sucessivamente lavado com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20) e os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (2,68 g, rendimento 77%) como cristais incolores.

MS m/z 347 (M + H)<sup>+</sup>.

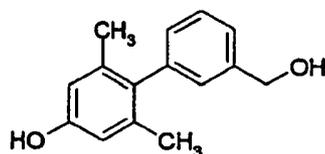
**Exemplo de Referência 19** {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol



Uma solução de 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldeído (2,66 g, 7,68 mmol) num solvente misto de metanol (10 mL) e tetra-hidrofurano (20 mL) foi arrefecida com gelo, foi adicionado boro-hidreto de sódio (90%, 0,323 g, 7,68 mmol) e a mistura foi agitada durante 6 h sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi tratada com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (2,60 g, rendimento 97%) como cristais incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,68.(1H, t,  $J=5,9$  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,  $J=5,7$  Hz), 4,73(2H, d,  $J=5,9$  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,  $J=7,5$  Hz).

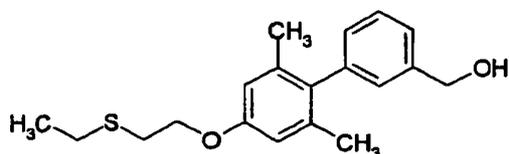
**Exemplo de Referência 20** 3'-(hidroximetil)-2,6-dimetilbifenil-4-ol



Uma solução de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (6,95 g, 30,7 mmol) num solvente misto de metanol (30 mL) e tetra-hidrofurano (60 mL) foi arrefecida com gelo, foi adicionado boro-hidreto de sódio (90%, 1,29 g, 30,7 mmol) e a mistura foi agitada durante 20 h sob atmosfera de azoto, durante as quais a mistura foi deixada aquecer gradualmente até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi tratado com ácido clorídrico diluído e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (6,56 g, rendimento 93%) como cristais incolores.

ponto de fusão 175 °C.

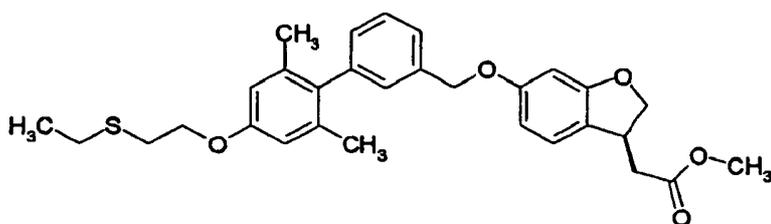
**Exemplo de Referência 21** {4'-[2-(etiltio)etoxi]-2',6'-, dimetilbifenil-3-il}metanol



A uma solução de 3'-(hidroximetil)-2,6-dimetilbifenil-4-ol (1,83 g, 8,00 mmol) e sulfureto de 2-cloroetil-etilo (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 durante 24 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi sucessivamente lavado com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 50:50) para dar o composto em epígrafe (1,19 g, rendimento 47%) como um óleo incolor.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1,31 (3H, t,  $J=7,3$  Hz), 1,67 (1H, t,  $J=5,8$  Hz), 2,00 (6H, s), 2,67 (2H, q,  $J=7,3$  Hz), 2,92 (2H, t,  $J=7,0$  Hz), 4,16 (2H, t,  $J=7,0$  Hz), 4,73 (2H, d,  $J=5,8$  Hz), 6,66 (2H, s), 7,06 (1H, dt,  $J=7,3, 1,3$  Hz), 7,12 (1H, s), 7,30-7,36 (1H, m), 7,41 (1H, t,  $J=7,3$  Hz).

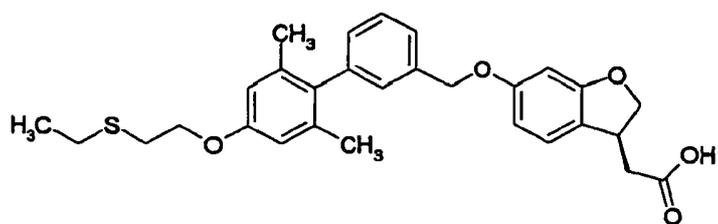
**Exemplo de Referência 22** [(3S)-6-({4'-[2-(etiltio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Uma solução de [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,250 g, 1,20 mmol), {4'-[2-(etiltio)etoxi]-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, foi adicionada 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,484 g, 1,92 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionado hexano (10 mL) à mistura reaccional, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60) para dar o composto em epígrafe (0,363 g, rendimento 60%) como um óleo amarelo pálido.

MS m/z 507 (M + H)<sup>+</sup>.

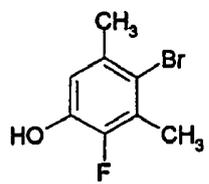
**Exemplo de Referência 23** ácido [(3S)-6-({4'-[2-(etiltio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético



A uma solução de [(3S)-6-({4'-[2-(etiltio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,358 g, 0,707 mmol) num solvente misto de metanol (1,5 mL) e tetra-hidrofurano (3 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (0,750 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C durante 1,5 h. A mistura reaccional foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto em epígrafe (0,309 g, rendimento 89%) como um óleo incolor.

MS m/z 493 (M + H)<sup>+</sup>.

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



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

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,29-2,36 (6H, m), 5,04 (1H, d,  $J=4,0$  Hz), 6,79 (1H, d,  $J=9,0$  Hz).

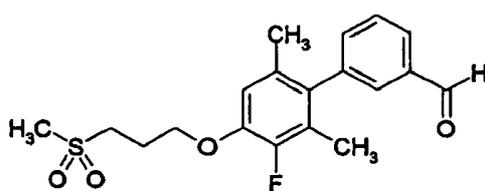
**Exemplo de Referência 25** 3'-fluoro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 6, o composto em epígrafe foi obtido como cristais incolores a partir de 4-bromo-2-fluoro-3,5-dimetilfenol e ácido (3-formilfenil)borónico. Rendimento 49%.

MS m/z 245 (M + H)<sup>+</sup>.

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

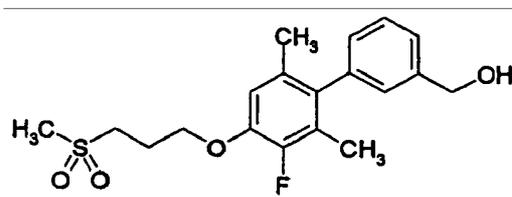


A uma solução de 3'-fluoro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (2,44 g, 10,0 mmol) e 4-metilbenzenossulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (3,51 g, 12,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,80 g, 13,0 mmol) e a mistura foi agitada a 90 °C durante 24 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi sucessivamente lavado com solução aquosa

de hidróxido de sódio 1 M e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20) e os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (3,45 g, rendimento 95%) como cristais incolores.

MS m/z 365 (M + H)<sup>+</sup>.

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

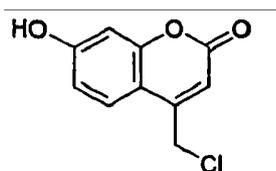


Uma solução de 3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldeído (2,77 g, 8,00 mmol) num solvente misto de metanol (10 mL) e tetra-hidrofurano (20 mL) foi arrefecida com gelo, foi adicionado boro-hidreto de sódio (90%, 0,336 g, 8,00 mmol) e a mistura foi agitada durante 8 h sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi tratada com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20) e os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-

acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (2,75 g, rendimento 94%) como cristais incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,67(1H, t,  $J=5,9$  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,  $J=5,8$  Hz), 4,74(2H, d,  $J=5,9$  Hz), 6,70(1H, d,  $J=8,3$  Hz), 7,03(1H, d,  $J=7,5$  Hz), 7,10(1H, s), 7,32-7,47(2H, m).

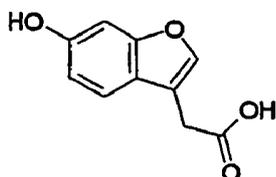
**Exemplo de Referência 28** 4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona



Sob arrefecimento com gelo, 4-cloroacetoacetato de etilo (14,0 g, 85,0 mmol) foi dissolvido em ácido sulfúrico concentrado (30 mL), foi adicionado resorcinol (8,81 g, 80,0 mmol) em pequenas porções e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura reaccional foi vertida para água gelada e o sólido precipitado foi recolhido por filtração, lavado com água e seco ao ar para dar o composto em epígrafe (14,1 g, rendimento 84%) como um pó bege.

MS  $m/z$  211 ( $M + H$ ) $^+$ .

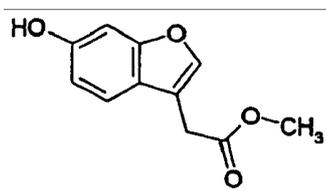
**Exemplo de Referência 29** ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acético



4-(Clorometil)-7-hidroxi-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 durante 2 h. A mistura reaccional foi deixada arrefecer, acidificada com ácido sulfúrico concentrado e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto em epígrafe (8,27 g, rendimento 83%) como cristais castanhos.

MS m/z 193 (M + H)<sup>+</sup>.

**Exemplo de Referência 30** (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

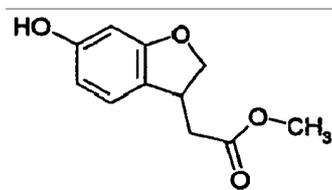


Ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acético (9,85 g, 51,3 mmol) foi suspenso em metanol (45 mL), foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (5 mL) e a mistura foi aquecida sob

refluxo durante 4 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, foi adicionada água e a mistura foi extraída com éter dietílico. O extracto foi sucessivamente lavado com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 50:50) e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etilo-hexano para dar o composto em epígrafe (7,38 g, rendimento 70%) como prismas amarelos pálidos.

MS m/z 207 (M + H)<sup>+</sup>.

**Exemplo de Referência 31** (6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

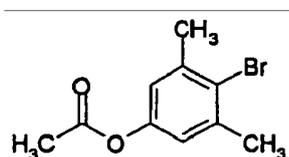


A uma solução de (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (11,4 g, 55,3 mmol) em metanol (100 mL) foi adicionado paládio a 10%-carvão (produto contendo 50% de água, 2 g) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h sob atmosfera de hidrogénio (pressão de balão). O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 20:80 - 50:50) e o sólido obtido foi recristalizado de acetato de etilo-hexano para dar o

composto em epígrafe (8,74 g, rendimento 76%) como prismas incolores.

MS m/z 209 (M + H)<sup>+</sup>.

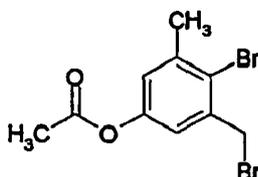
**Exemplo de Referência 32** acetato de 4-bromo-3,5-dimetilfenilo



A 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 durante 30 min. A mistura reaccional foi arrefecida com gelo, diluída com ácido clorídrico 0,5 M e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto em epígrafe (12,1 g, rendimento 99%) como um óleo amarelo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,28 (3H, s), 2,40 (6H, s), 6,82 (2H, s).

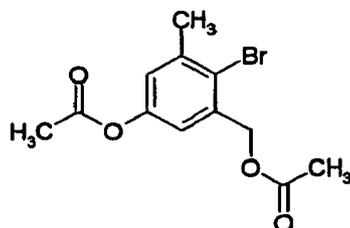
**Exemplo de Referência 33** acetato de 4-bromo-3-(bromometil)-5-metilfenilo



Uma suspensão de acetato de 4-bromo-3,5-dimetilfenilo (12,1 g, 49,8 mmol), N-bromossuccinimida (9,79 g, 55,0 mmol) e 2,2'-azobisisobutironitrilo (82,1 mg, 0,500 mmol) em tetracloreto de carbono (100 mL) foi agitada a 75 °C durante 5 h sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi arrefecida com gelo e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com éter dietílico, a substância insolúvel foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar o composto em epígrafe (11,7 g, rendimento 73%) como cristais incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,29(3H, s), 2,43(3H, s), 4,60(2H, s), 6,97(1H, d,  $J=2,7$  Hz), 7,07(1H, d,  $J=2,7$  Hz).

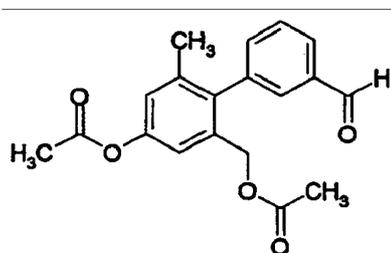
**Exemplo de Referência 34** acetato de 5-acetoxi-2-bromo-3-metilbenzilo



A uma solução de acetato de 4-bromo-3-(bromometil)-5-metilfenilo (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 durante 4 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionado acetato de etilo à mistura reaccional e a mistura foi sucessivamente lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar o composto em epígrafe (7,29 g, rendimento 67%) como um óleo amarelo pálido.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,15(3H, s), 2,30(3H, s), 2,42(3H, s), 5,18(2H, s), 6,95-7,03(2H, m).

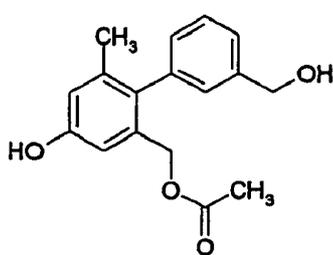
**Exemplo de Referência 35** acetato de (4-acetoxi-3'-formil-6-metilbifenil-2-il)metilo



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 6, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo amarelo a partir de acetato de 5-acetoxi-2-bromo-3-metilbenzilo e ácido (3-formilfenil)borónico. Rendimento 50%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,33 (3H, s), 4,74 (2H, s), 7,02 (1H, d,  $J=2,5$  Hz), 7,07 (1H, d,  $J=2,5$  Hz), 7,43-7,48 (1H, m), 7,62 (1H, t,  $J=7,6$  Hz), 7,71 (1H, t,  $J=1,7$  Hz), 7,88-7,93 (1H, m), 10,05 (1H, s).

**Exemplo de Referência 36** acetato de [4-hidroxi-3'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-2-il]metilo

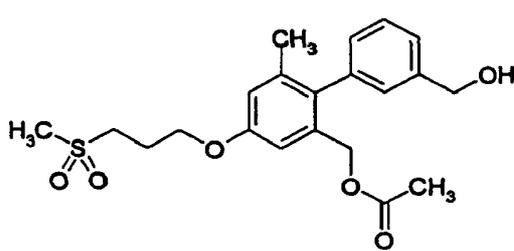


A uma solução de acetato de (4-acetoxi-3'-formil-6-metilbifenil-2-il)metilo (1,63 g, 4,99 mmol) num solvente misto

de tetra-hidrofurano (10 mL) e metanol (5 mL) foi adicionado boro-hidreto de sódio (90%, 0,210 g, 5,00 mmol) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 3 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionada solução aquosa de ácido cítrico à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 20:80 - 80:20) para dar o composto em epígrafe (1,02 g, rendimento 71%) como um óleo incolor.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,00(3H, s), 2,01(3H, s), 4,72(2H, s), 4,75(2H, s), 5,20(1H, s l), 6,73(1H, d, J=2,5 Hz), 6,78(1H, d, J=2,5 Hz), 7,05-7,11(1H, m), 7,15(1H, s), 7,31-7,43(2H, m).

**Exemplo de Referência 37** acetato de {3'-(hidroximetil)-6-metil-4-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-2-il}metilo

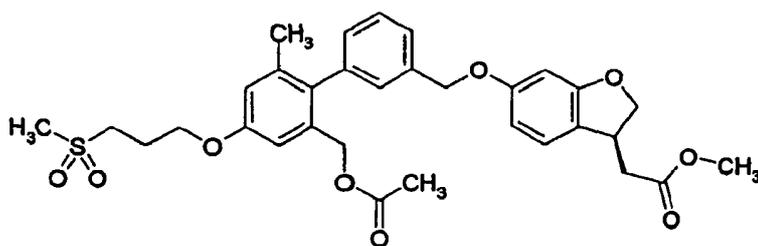


A uma solução de acetato de [4-hidroxi-3'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-2-il]metilo (1,02 g, 3,56 mmol) e 4-metilbenzenossulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (1,25 g, 4,27 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado carbonato de potássio (0,640 g, 4,32 mmol) e a mistura foi agitada a 90 °C durante 21 h sob atmosfera de azoto. Foi

adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 50:50 - 100:0) para dar o composto em epígrafe (0,87 g, rendimento 60%) como um óleo incolor.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,81(1H, t,  $J=6,0$  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,  $J=5,7$  Hz), 4,72(2H, d,  $J=6,0$  Hz), 4,76(2H, s), 6,78(1H, d,  $J=2,5$  Hz), 6,83(1H, d,  $J=2,5$  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)propoxy]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo

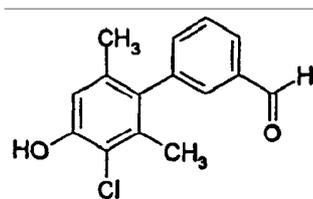


Foi agitada uma solução de [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,208 g, 1,00 mmol), acetato de (3'-(hidroximetil)-6-metil-4-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-2-il}metilo (0,360 g, 1,00 mmol) e tributílfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) em tolueno (15 mL) foi adicionada 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h sob

atmosfera de azoto. Foi adicionado hexano (8 mL) à mistura reaccional, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar o composto em epígrafe (0,432 g, rendimento 79%) como um óleo incolor.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=9,2, 6,0$  Hz), 4,71-4,79(3H, m), 5,04(2H, s), 6,43-6,50(2H, m), 6,78(1H, d,  $J=2,5$  Hz), 6,83(1H, d,  $J=2,5$  Hz), 7,02(1H, d,  $J=7,9$  Hz), 7,07-7,12(1H, m), 7,19(1H, s), 7,36-7,45(2H, m).

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

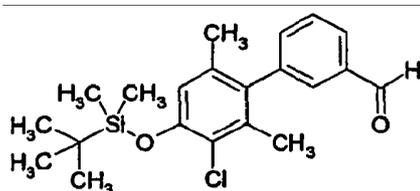


A uma solução de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (11,3 g, 50,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (50 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (6,68 g, 50,0 mmol) em pequenas porções sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 13 h e, em seguida, a 50 °C durante 3 h. Foi adicionada N-clorossuccinimida (1,34 g, 10,0 mmol) à mistura reaccional e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 3 h. Foi novamente adicionada N-clorossuccinimida (0,668 g, 5,00 mmol) e a mistura foi ainda

agitada à mesma temperatura durante 1 h. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60) e os cristais obtidos foram recristalizados de acetato de etilo-heptano para dar o composto em epígrafe (8,47 g, rendimento 65%) como cristais incolores.

MS m/z 261 (M + H)<sup>+</sup>.

|                |           |                   |           |   |
|----------------|-----------|-------------------|-----------|---|
| <b>Exemplo</b> | <b>de</b> | <b>Referência</b> | <b>40</b> | 4'-{[terc-  |
|                |           |                   |           | butil(dimetil)silil]oxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3- |
|                |           |                   |           | carbaldeído   |

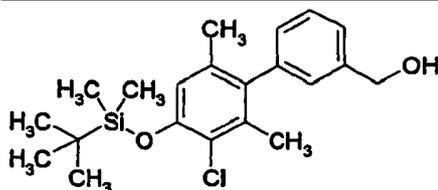


A uma solução de 3'-cloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (1,41 g, 5,41 mmol) e imidazole (1,10 g, 16,2 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado terc-butildimetilclorossilano (1,22 g, 8,09 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com éter dietílico. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 20:80) para dar o composto em epígrafe (1,78 g, rendimento 88%) como um óleo incolor.

MS m/z 375 (M + H)<sup>+</sup>.

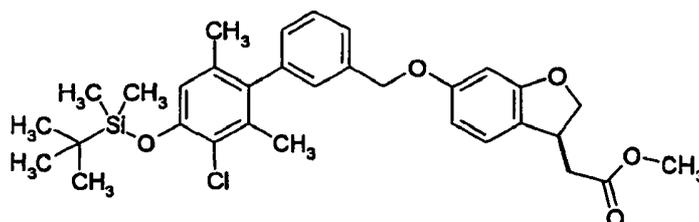
**Exemplo de Referência 41** (4'-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metanol



A uma solução de 4'-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (1,78 g, 4,75 mmol) num solvente misto de tetra-hidrofurano (10 mL) e metanol (5 mL) foi adicionado boro-hidreto de sódio (90%, 90 mg, 2,38 mmol) sob arrefecimento com gelo, e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 2 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60) para dar o composto em epígrafe (1,74 g, rendimento 97%) como um óleo incolor.

MS m/z 377 (M + H)<sup>+</sup>.

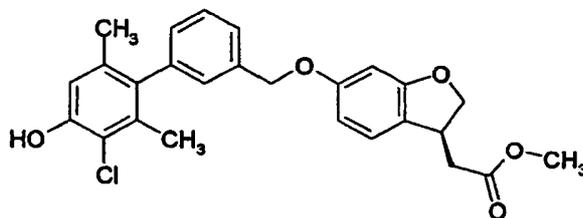
**Exemplo de Referência 42** {(3S)-6-[(4'-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi]-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metilo



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 22, o composto em epígrafe foi obtido como cristais incolores a partir de (4'-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metanol e [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimento 77%.

MS m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

**Exemplo de Referência 43** {(3S)-6-[(3'-cloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi]-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metilo

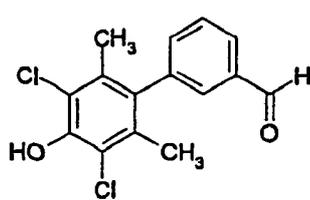


A uma solução de {(3S)-6-[(4'-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi]-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metilo

(2,01 g, 3,54 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) foi adicionada solução de fluoreto de tetrabutílamónio em tetra-hidrofurano 1 M (3,9 mL, 3,9 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 3 h sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, foi adicionada água ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 50:50) para dar o composto em epígrafe (1,41 g, rendimento 88%) como um óleo incolor.

MS m/z 453 (M + H)<sup>+</sup>.

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

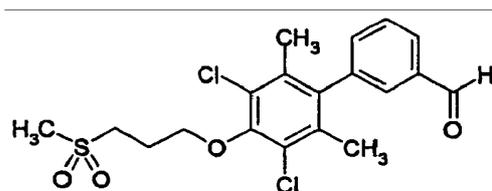


A uma solução de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído (11,3 g, 50,0 mmol) em N,N-dimetilformamida, (50 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (13,4 g, 100 mmol) em pequenas porções sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h e, em seguida, a 50 °C durante 2 h. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre

sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram lavados com acetato de etilo-heptano para dar o composto em epígrafe (8,88 g, rendimento 60%) como cristais incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,03(6H, s), 6,00(1H, s), 7,35-7,40(1H, m), 7,60-7,66(2H, m), 7,88-7,94(1H, m), 10,06(1H, s).

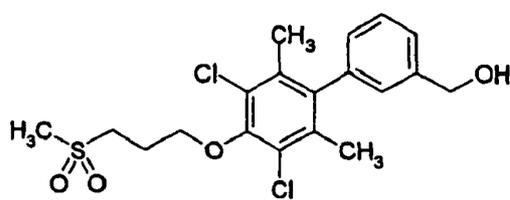
**Exemplo de Referência 45** 3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldeído



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 18, o composto em epígrafe foi obtido como cristais incolores a partir de 3',5'-dicloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldeído e 4-metilbenzenossulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo. Rendimento 53%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,37-2,48 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,44-3,51(2H, m), 4,18(2H, t,  $J=5,7$  Hz), 7,34-7,39(1H, m), 7,61-7,68(2H, m), 7,89-7,94(1H, m), 10,06(1H, s).

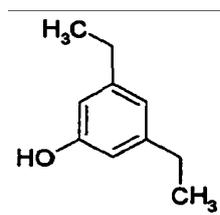
**Exemplo de Referência 46** [3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metanol



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 41, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de 3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-carbaldeído. Rendimento 98%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,76(1H, t,  $J=5,7$  Hz), 2,03(6H, s), 2,36-2,47(2H, m), 3,00 (3H, s), 3,43-3,51(2H, m), 4,16(2H, t,  $J=5,7$  Hz), 4,75(2H, d,  $J=5,7$  Hz), 6,97-7,03(1H, m), 7,07-7,08(1H, m), 7,36-7,48(2H, m).

**Exemplo de Referência 47** 3,5-dietilfenol



A mistura de 4-etilfenol (25,7 g, 210 mmol) e cloreto de alumínio (62,5 g, 469 mmol) foi agitada a 115 °C durante 4 h sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi arrefecida até 60 °C e vertida para água gelada, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa

saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar o composto em epígrafe (12,3 g, rendimento 78%) como um óleo vermelho-castanho.

MS m/z 151 (M + H)<sup>+</sup>.

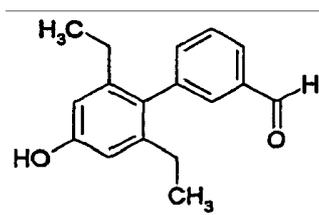
**Exemplo de Referência 48** 4-bromo-3,5-dietilfenol



A 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 durante 15 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, foi adicionada água ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) e os cristais obtidos foram recristalizados de heptano para dar o composto em epígrafe (1,85 g) como cristais incolores. As águas-mães foram concentradas sob pressão reduzida para dar o composto em epígrafe (8,68 g) como cristais castanhos-escuros (total 10,5 g, rendimento total 74%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21(6H, t,  $J=7,6$  Hz), 2,73(4H, q,  $J=7,6$  Hz), 4,65(1H, s), 6,59(2H, s).

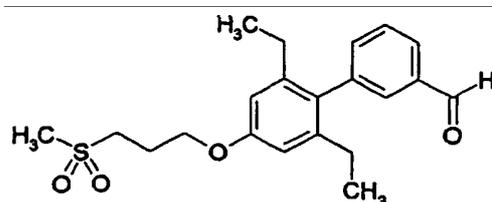
**Exemplo de Referência 49** 2',6'-dietil-4'-hidroxibifenil-3-carbaldeído



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 6, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo amarelo a partir de 4-bromo-3,5-dietilfenol e ácido (3-formilfenil)borónico. Rendimento 68%.

MS  $m/z$  255 ( $M + H$ ) $^+$ .

**Exemplo de Referência 50** 2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-carbaldeído

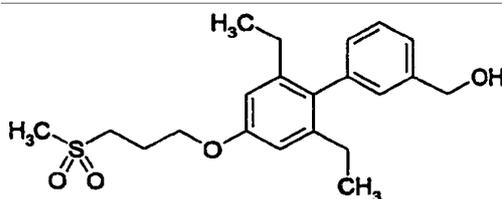


A uma solução de 2',6'-dietil-4'-hidroxibifenil-3-carbaldeído (2,44 g, 9,59 mmol) e 4-metilbenzenossulfonato de 3-(metilsulfonyl)propilo (3,36 g, 11,5 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 mL) foi adicionado carbonato de

potássio (1,73 g, 12,5 mmol) e a mistura foi agitada a 90 °C durante 70 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar o composto em epígrafe (2,86 g, rendimento 80%) como um óleo amarelo pálido.

MS m/z 375 (M + H)<sup>+</sup>.

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

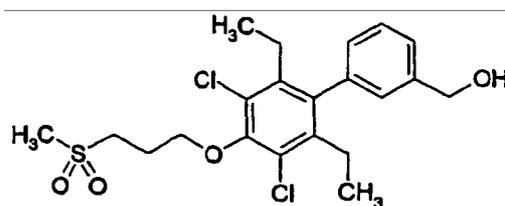


Uma solução de 2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldeído (2,86 g, 7,64 mmol) num solvente misto de metanol (8 mL) e tetra-hidrofurano (16 mL) foi arrefecida com gelo, foi adicionado boro-hidreto de sódio (90%, 0,161 g, 3,82 mmol) e a mistura foi agitada durante 2 h sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi tratada com solução aquosa de ácido cítrico a 10% e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 40:80 - 80:20) e os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (2,41 g, rendimento 84%) como cristais incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01(6H, t,  $J=7,5$  Hz), 1,66(1H, t,  $J=5,9$  Hz), 2,24-2,42(6H, m), 2,97(3H, s), 3,25-3,33(2H, m), 4,16(2H, t,  $J=5,7$  Hz), 4,73(2H, d,  $J=5,9$  Hz), 6,67(2H, s), 7,06-7,10(1H, m), 7,12-7,16(1H, m), 7,32-7,43(2H, m).

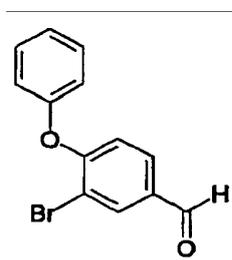
**Exemplo de Referência 52** {3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol



A uma solução de {2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol (0,377 g, 1,00 mmol) em acetonitrilo (5 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (0,267 g, 2,00 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 15:85 - 50:50) para dar o composto em epígrafe (0,260 g, rendimento 58%) como um óleo incolor.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,94(6H, t,  $J=7,4$  Hz), 1,74(1H, t,  $J=5,6$  Hz), 2,36-2,48(6H, m), 3,00(3H, s), 3,44-3,53(2H, m), 4,18(2H, t,  $J=5,7$  Hz), 4,75(2H, d,  $J=5,6$  Hz), 7,05-7,11(1H, m), 7,14 (1H, s), 7,37-7,47(2H, m).

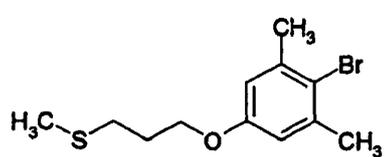
**Exemplo de Referência 53** 3-bromo-4-fenoxibenzaldeído



A 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  $90\text{ }^\circ\text{C}$  durante 16 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 15:85) para dar o composto em epígrafe (2,27 g, rendimento 82%) como um óleo amarelo pálido.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,90(1H, d,  $J=8,5$  Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,21-7,29(1H, m), 7,38-7,47(2H, m), 7,72(1H, dd,  $J=8,5, 2,1$  Hz), 8,17(1H, d,  $J=2,1$  Hz), 9,89(1H, s).

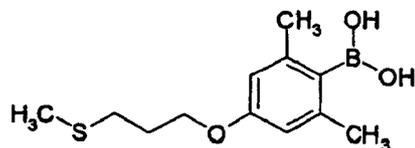
**Exemplo de Referência 54** 2-bromo-1,3-dimetil-5-[3-(metiltio)propoxi]benzeno



A 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'-(azodicarbonil)dipiperidina (8,07 g, 32,0 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionado hexano (160 mL) à mistura reaccional, a substância insolúvel foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar o composto em epígrafe (5,03 g, rendimento 87%) como um óleo amarelo pálido.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,00-2,10 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,37 (6H, s), 2,67 (2H, t,  $J=7,1$  Hz), 4,02 (2H, t,  $J=6,1$  Hz), 6,65 (2H, s).

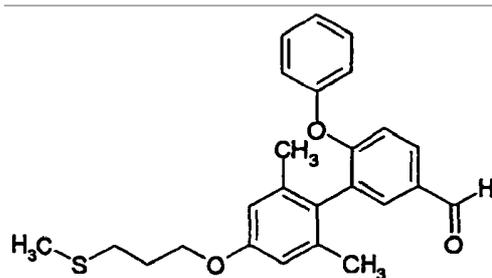
**Exemplo de Referência 55** ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio)propoxi]fenil}borônico



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 2, o composto em epígrafe foi obtido como cristais incolores a partir de 2-bromo-1,3-dimetil-5-[3-(metiltio)propoxi]benzeno. Rendimento 87%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,00-2,10 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,36 (6H, s), 2,67 (2H, t,  $J=7,2$  Hz), 4,04 (2H, t,  $J=6,1$  Hz), 4,53 (2H, s), 6,55 (2H, s).

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

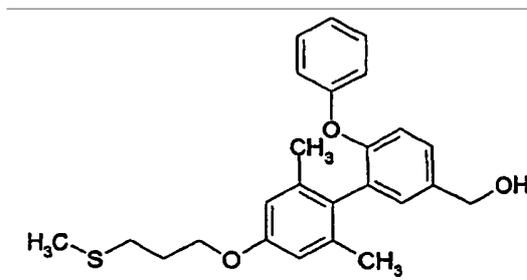


3-Bromo-4-fenoxibenzaldeído (1,11 g, 4,00 mmol), ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio)propoxi]fenil}borônico (1,02 g, 4,00 mmol), 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,263 g, 0,640 mmol) e trifosfato de potássio (1,70 g, 8,00 mmol) foram dissolvidos num solvente misto de tolueno (20 mL) e água (4 mL). Após substituição em árgon foi adicionado

tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,147 g, 0,160 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 100 °C durante 18 h sob atmosfera de argon. A mistura reaccional foi deixada arrefecer e foi adicionada água. A mistura foi diluída com acetato de etilo e a substância insolúvel foi filtrada através de celite. A camada orgânica do filtrado foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 20:80) para dar o composto em epígrafe (1,13 g, rendimento 70%) como um óleo amarelo.

MS m/z 407 (M + H)<sup>+</sup>.

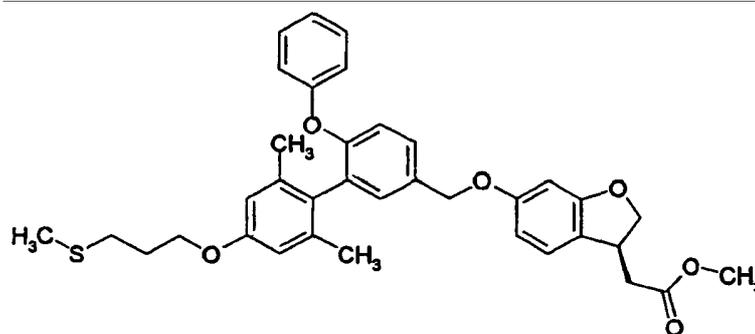
**Exemplo de Referência 57** {2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metanol



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 41, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de 2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-carbaldeído. Rendimento 92%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,63 (1H, t,  $J=5,8$  Hz), 2,00-2,10 (8H, m), 2,12 (3H, s), 2,68 (2H, t,  $J=7,2$  Hz), 4,04 (2H, t,  $J=6,1$  Hz), 4,69 (2H, d,  $J=5,8$  Hz), 6,61 (2H, s), 6,82-6,89 (2H, m), 6,93-7,04 (2H, m), 7,14 (1H, d,  $J=2,1$  Hz), 7,18-7,32 (3H, m).

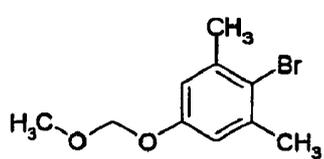
**Exemplo de Referência 58** [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 22, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de {2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metanol e [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimento 71%.

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

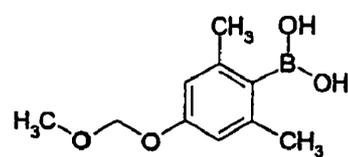
**Exemplo de Referência 59** 2-bromo-5-(metoximetoxi)-1,3-dimetilbenzeno



Sob atmosfera de azoto foi adicionado hexano (50 mL) a hidreto de sódio (50% em óleo, 12,6 g, 264 mmol). A mistura foi agitada durante 30 s e deixada em repouso e o sobrenadante foi removido. Foi ali adicionado tetra-hidrofurano (460 mL) e a mistura foi arrefecida até 0 °C. Foi lentamente adicionada, gota a gota, a solução de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (53,0 g, 264 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL). Depois de concluída a adição, gota a gota, a mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min, deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 20 min. Em seguida, foi lentamente adicionado éter clorometil-metílico (22,3 g, 277 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 24 h. A mistura reaccional foi diluída com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (80 mL). O tetra-hidrofurano foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com éter dietílico. O extracto foi sucessivamente lavado com solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 10:90) para dar o composto em epígrafe (47,6 g, rendimento 74%) como um óleo incolor.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,38(6H, s), 3,47 (3H, s), 5,13(2H, s), 6,79(2H, s).

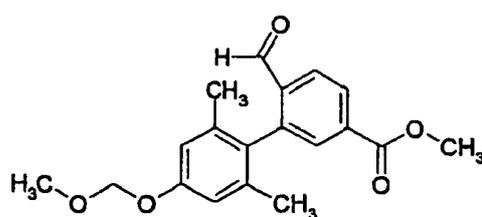
**Exemplo de Referência 60** ácido [4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil]borônico



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 2, o composto em epígrafe foi obtido como cristais incolores a partir de 2-bromo-5-(metoximetoxi)-1,3-dimetilbenzeno. Rendimento 91%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,36(6H, s), 3,46(3H, s), 4,65(2H, s), 5,15(2H, s), 6,68(2H, s).

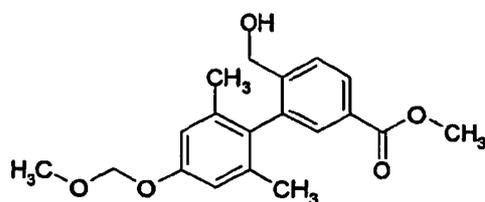
**Exemplo de Referência 61** 6-formil-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 56, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo amarelo a partir de ácido [4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil]borônico e 3-bromo-4-formilbenzoato de metilo. Rendimento 79%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, m), 9,73(1H, d,  $J=0,8$  Hz).

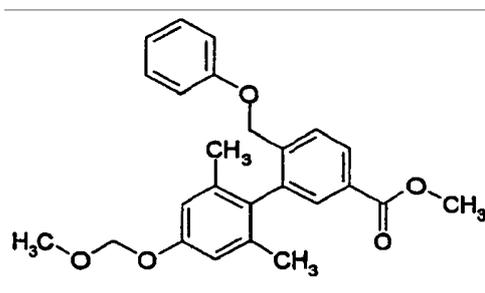
**Exemplo de Referência 62** 6-(hidroximetil)-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 41, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de 6-formil-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo. Rendimento 93%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,58(1H, t,  $J=5,9$  Hz), 1,92(6H, s), 3,52(3H, s), 3,91(3H, s), 4,38(2H, d,  $J=5,9$  Hz), 5,20(2H, s), 6,81(2H, s), 7,68(1H, d,  $J=8,0$  Hz), 7,73(1H, d,  $J=1,7$  Hz), 8,06 (1H, dd,  $J=8,0, 1,7$  Hz).

**Exemplo de Referência 63** 4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo

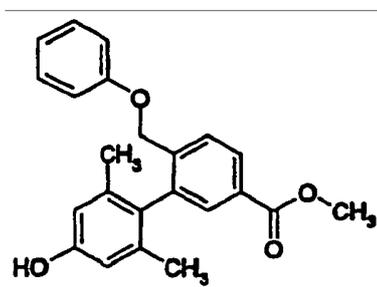


Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 22, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de

6-(hidroximetil)-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo e fenol. Rendimento 96%.

MS m/z 407 (M + H)<sup>+</sup>.

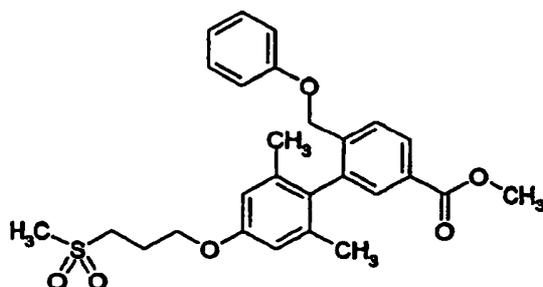
**Exemplo de Referência 64** 4'-hidroxi-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo



A uma solução de 4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo (1,77 g, 4,35 mmol) num solvente misto de metanol (10 mL) e dimetoxietano (5 mL) foi adicionado solução de cloreto de hidrogénio a 10% em metanol (1 mL) e a mistura foi agitada a 45 °C durante 16 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 25:75) para dar o composto em epígrafe (1,47 g, rendimento 93%) como um pó amorfo incolor.

MS m/z 363 (M + H)<sup>+</sup>.

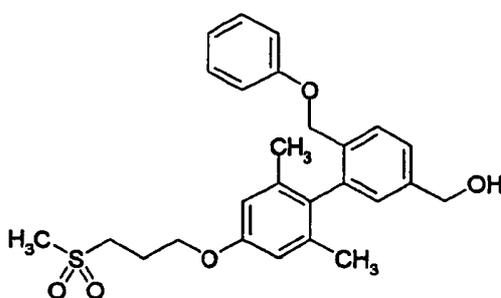
**Exemplo de Referência 65** 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 18, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de 4'-hidroxi-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo e 4-metilbenzenossulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo. Rendimento 92%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=5,4$  Hz), 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,  $J=8,0, 1,9$  Hz).

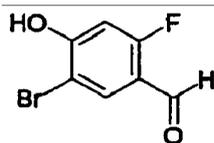
**Exemplo de Referência 66** {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metanol



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 5, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo. Rendimento 100%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,72(1H, t,  $J=6,0$  Hz), 1,96(6H, s), 2,29-2,41(2H, m), 2,95(3H, s), 3,23-3,31(2H, m), 4,11(2H, t,  $J=5,7$  Hz), 4,64(2H, s), 4,74(2H, d,  $J=6,0$  Hz), 6,63(2H, s), 6,77-6,84(2H, m), 6,88-6,96(1H, m), 7,08(1H, d,  $J=1,6$  Hz), 7,18-7,26(2H, m), 7,40(1H, dd,  $J=7,9, 1,6$  Hz), 7,64(1H, d,  $J=7,9$  Hz).

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

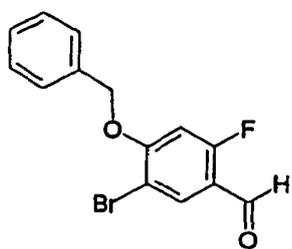


A uma solução de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldeído (2,16 g, 15,4 mmol) em ácido acético (70 mL) foi adicionada uma solução de bromo (2,71 g, 17,0 mmol) em ácido acético (10 mL) e a

mistura foi agitada a 45 °C durante 26 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, foi adicionada solução aquosa de cloreto de sódio ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60) para dar o composto em epígrafe (2,74 g, rendimento 81%) como cristais incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,85 (1H, d,  $J=12,2$  Hz), 7,94 (1H, d,  $J=7,5$  Hz), 9,96 (1H, s), 12,08 (1H, s l).

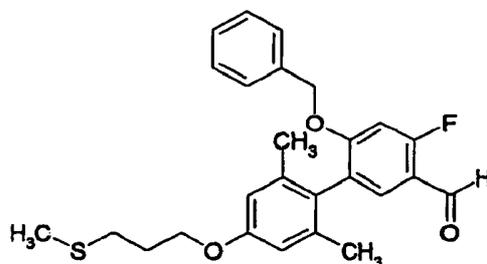
**Exemplo de Referência 68** 4-(benziloxi)-5-bromo-2-fluorobenzaldeído



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 18, o composto em epígrafe foi obtido como cristais incolores a partir de 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldeído e brometo de benzilo. Rendimento 85%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ \*)  $\delta$ : 5,35 (2H, s), 7,33-7,53 (6H, m), 8,01 (1H, d,  $J=7,5$  Hz), 10,03 (1H, s).

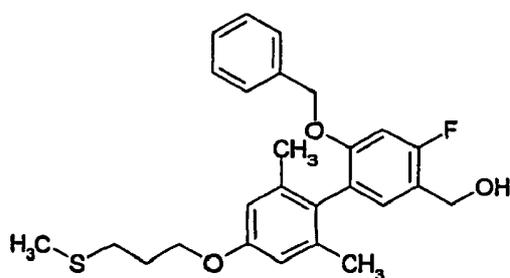
**Exemplo de Referência 69** 6-(benziloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-carbaldeído



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 56, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo amarelo a partir de 4-(benziloxi)-5-bromo-2-fluorobenzaldeído e ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio)propoxi]fenil}borónico. Rendimento 88%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,97(6H, s), 2,06-2,12 (2H, m), 2,14(3H, s), 2,71(2H, t,  $J=7,2$  Hz), 4,09(2H, t,  $J=6,1$  Hz), 5,12(2H, s), 6,67(2H, s), 6,74(1H, d,  $J=12,4$  Hz), 7,16-7,22(2H, m), 7,27-7,36(3H, m), 7,58(1H, d,  $J=8,3$  Hz), 10,23(1H, s).

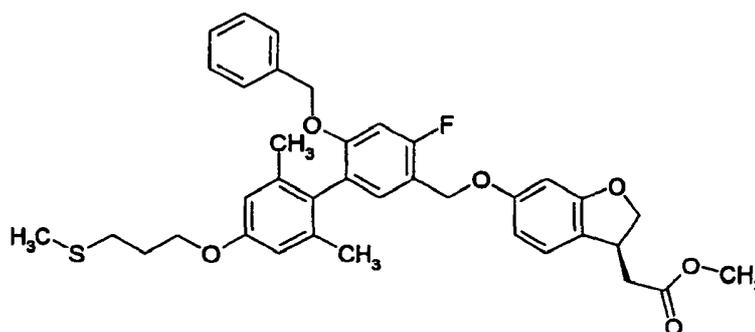
**Exemplo de Referência 70** {6-(benziloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-il}metanol



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 41, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de 6-(benziloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-carbaldeído. Rendimento 89%.

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

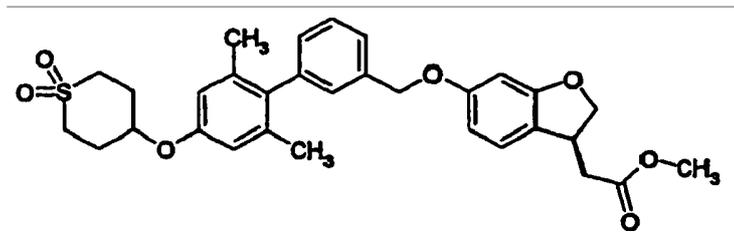
**Exemplo de Referência 71** [(3S)-6-({6-(benziloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-il)metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 22, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de (6-(benziloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-il)metanol e [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimento 80%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,97(6H, s), 2,04-2,13(2H, m), 2,14(3H, s), 2,54(1H, dd, J=16,5, 9,3 Hz), 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, 6,1 Hz), 4,74(1H, t, J=8,9 Hz), 5,02(4H, s), 6,42-6,50(2H, m), 6,66(2H, s), 6,73(1H, d, J=11,7 Hz), 7,00(1H, d, J=7,9 Hz), 7,0(1H, d, J=8,7 Hz), 7,14-7,34(5H, m).

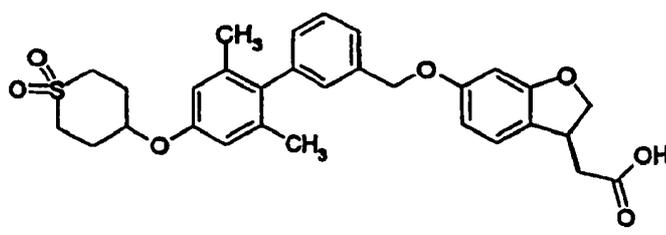
**Exemplo 1** [(3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (Referência)



Uma solução de [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,208 g, 1,00 mmol), {4'-[(1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metanol (0,360 g, 1,00 mmol) e tributílfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) em tolueno (15 mL) foi agitada, foi adicionada 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionado hexano (8 mL) à mistura reaccional, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar o composto em epígrafe (0,432 g, rendimento 79%) como um óleo incolor.

MS m/z 551 (M + H)<sup>+</sup>.

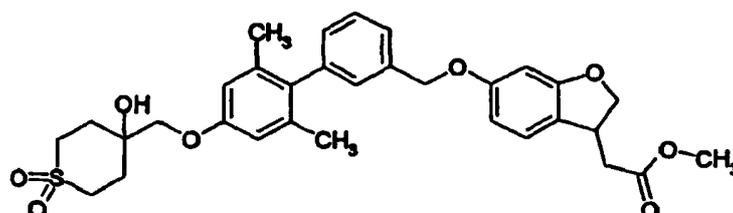
**Exemplo 2** ácido (3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético (Referência)



A uma solução de [(3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,427 g, 0,775 mmol) num solvente misto de metanol (2 mL) e tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de hexano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,352 g, rendimento 85%) como cristais incolores.

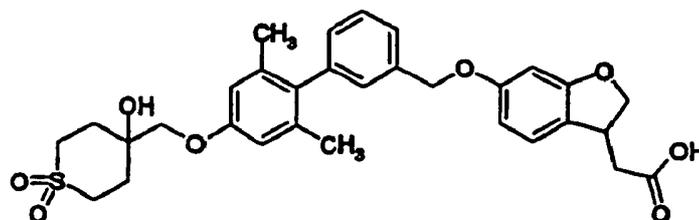
MS m/z 537 (M + H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 3** [6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (Referência)



A uma solução de [6-({4'-[(4-hidroxitetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,689 g, 1,26 mmol) em acetato de etilo (5 mL) foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico (72%, 0,602 g, 2,51 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, lavada sucessivamente com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 50:50 - 100:0) e os cristais obtidos foram recristalizados de hexano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,416 g, rendimento 57%) como cristais incolores. MS m/z 581 (M + H)<sup>+</sup>.

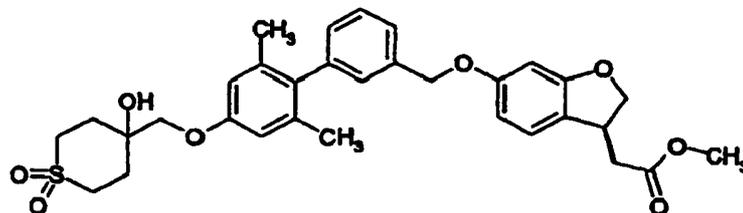
**Exemplo 4** ácido [6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético (Referência)



Do mesmo modo que no Exemplo 2, o composto em epígrafe foi obtido como cristais incolores a partir de [6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimento 89%.

MS m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 5** [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (Referência)

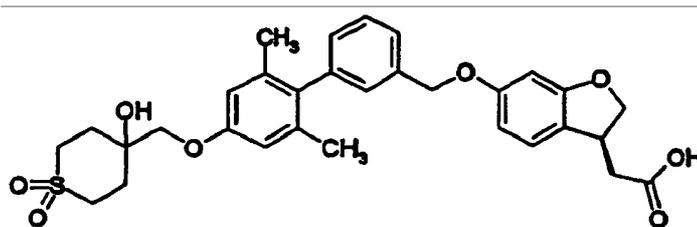


A uma solução de [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxitetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (1,43 g, 2,61 mmol) em

acetato de etilo (15 mL) foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico (65%, 1,39 g, 5,22 mmol) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à mesma temperatura durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, lavada sucessivamente com solução aquosa de tiosulfato de sódio, solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20) e os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (1,20 g, rendimento 79%) como cristais incolores.

MS m/z 581 (M + H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 6** ácido [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético (Referência)



A uma solução de [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,482 g, 0,830 mmol) num solvente misto de metanol (2 mL) e tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C

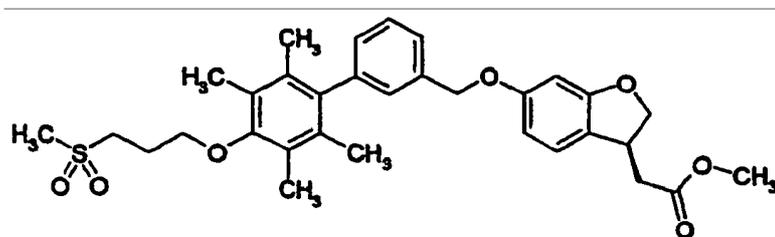
durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,358.g, rendimento 76%) como cristais incolores. MS m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

Análise elementar para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>S

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

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

**Exemplo 7** [(3S)-6-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo

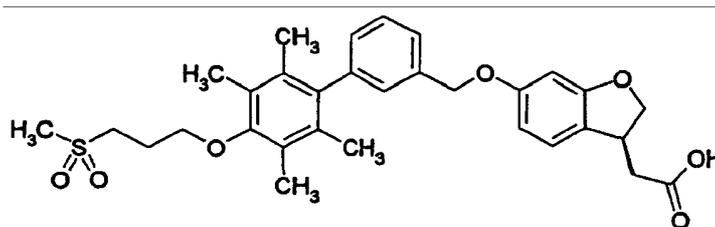


Uma solução de [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,208 g, 1,00 mmol), {2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol (0,377 g, 1,00 mmol) e tributilfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) em tolueno (15 mL) foi agitada, foi adicionada 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionado hexano (8 mL) à mistura

reaccional, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 80:20) para dar o composto em epígrafe (0,462 g, rendimento 82%) como um óleo incolor.

MS m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

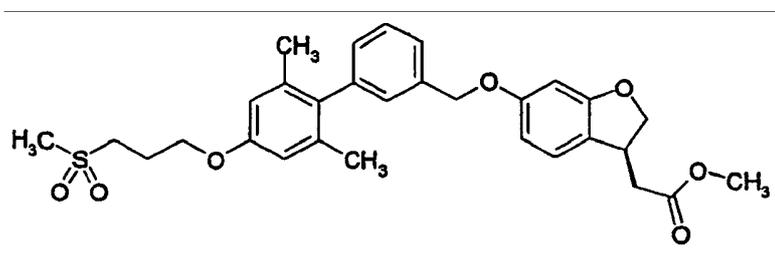
**Exemplo 8** ácido [(3S)-6-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético



A uma solução de [(3S)-6-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,457 g, 0,806 mmol) num solvente misto de metanol (2 mL) e tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,417 g, rendimento 94%) como cristais incolores.

MS m/z 553 (M + H)<sup>+</sup>.

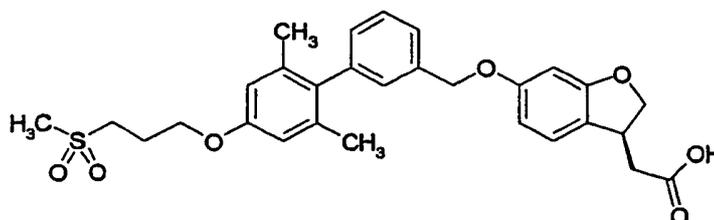
**Exemplo 9** [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Uma solução de [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,208 g, 1,00 mmol), {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol (0,348 g, 1,00 mmol) e tributilfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) em tolueno (15 mL) foi agitada, foi adicionada 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionado hexano (8 mL) à mistura reaccional, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20) para dar o composto em epígrafe (0,442 g, rendimento 82%) como um óleo incolor.

MS m/z 539 (M + H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 10** ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético



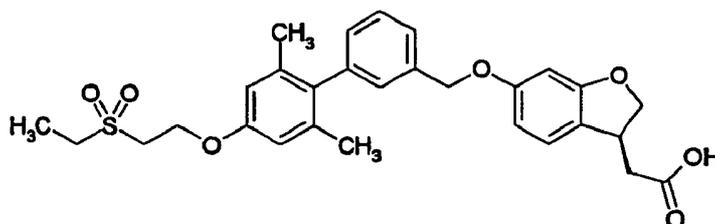
A uma solução de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,438 g, 0,813 mmol) num solvente misto de metanol (2 mL) e tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,377 g, rendimento 88%) como cristais incolores. MS m/z 525 (M + H)<sup>+</sup>.

Análise elementar para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>S

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

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

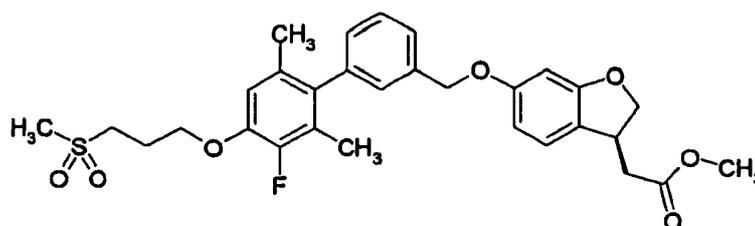
**Exemplo 11** ácido [(3S)-6-({4'-[2-(etilsulfonyl)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético



A uma solução de ácido [(3S)-6-({4'-[2-(etiltio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético (0,304 g, 0,617 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de peroxissulfato de potássio (nome comercial: OXONE, 0,569 g, 0,926 mmol) em água (5 mL) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 12 h, durante o que a mistura foi deixada aquecer gradualmente até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa e os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,237 g, rendimento 73%) como cristais incolores.

MS m/z 525 (M + H)<sup>+</sup>.

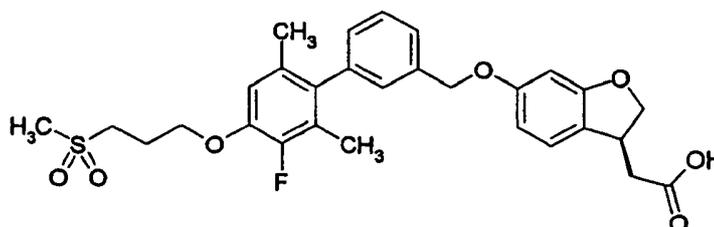
**Exemplo 12** [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo



Uma solução de [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-,1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,729 g, 3,50 mmol), {3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol (1,28 g, 3,50 mmol) e tributilfosfina (1,13 g, 5,60 mmol) num solvente misto de tolueno (45 mL) e tetra-hidrofurano (5 mL) foi agitada, foi adicionada 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,41 g, 5,60 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionado hexano (50 mL) à mistura reaccional, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 80:20) e cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 100:0), e os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (1,50 g, rendimento 77%) como cristais incolores.

MS m/z 557 (M + H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 13** ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético



A uma solução de [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,418 g, 0,740 mmol) num solvente misto de metanol (4 mL) e tetra-hidrofurano (8 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (2 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano-50:50 - 100:0) e os cristais obtidos foram recristalizados de hexano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,246 g, rendimento 62%) como cristais incolores.

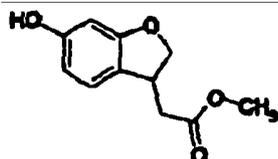
MS m/z 543 (M + H)<sup>+</sup>.

Análise elementar para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>7</sub>S

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

Encontrada: C, 64,40; H, 5,92.

**Exemplo 14** forma opticamente activa de (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (Referência)



A 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 com árgon gasoso e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min. Esta foi adicionada a (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (51 mg) e a mistura foi agitada a 70 °C durante 3 h sob 0,7 MPa de atmosfera de hidrogénio. A mistura reaccional foi quantificada por HPLC. Como um resultado, o excesso enantiomérico foi 47,9% e o rendimento foi 41,5%.

(condições de cromatografia líquida de alta eficiência)

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

fase móvel: n-hexano/2-propanol (proporção em volume: 85/15)

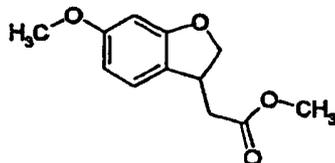
caudal: 0,75 mL/min

detecção: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

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

**Exemplo 15** forma opticamente activa de (6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (Referência)



A 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 com árgon gasoso e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min. Esta foi adicionada a (6-metoxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (55 mg) e a mistura foi agitada a 70 °C durante 3 h sob 0,7 MPa de atmosfera de hidrogénio. A mistura reaccional foi quantificada por HPLC. Como um resultado, o excesso enantiomérico foi 52,8% e o rendimento foi 24,3%.

(condições de cromatografia líquida de alta eficiência)

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

fase móvel: acetonitrilo/água (proporção em volume: 40/60)

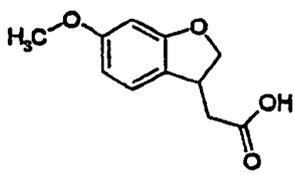
caudal: 1,0 mL/min

detecção: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

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

**Exemplo 16** forma opticamente activa de ácido (6-metoxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)acético (Referência)



A 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 com árgon gasoso e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min. Esta foi adicionada a uma mistura de ácido (6-metoxi-1-benzofuran-3-il)acético (51,5 mg) e metóxido de sódio (7 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 h sob 0,7 MPa de atmosfera de hidrogénio. A mistura reaccional foi quantificada por HPLC. Como um resultado, o excesso enantiomérico foi 86,2% e o rendimento foi 88,4%.

(condições de cromatografia líquida de alta eficiência)

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

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

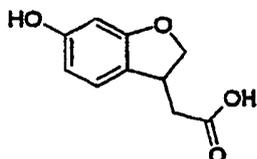
caudal: 1,0 mL/min

detecção: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

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

**Exemplo 17** forma opticamente activa de ácido (6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)acético (Referência)



A 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 com argon gasoso e a mistura foi agitada 15 min à temperatura ambiente. A uma mistura de ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)carboxílico (1,92 g) e metóxido de sódio (270 mg) foi adicionado metanol (35 mL) suficientemente substituído com argon gasoso. Foi ali adicionada a solução de metanol anteriormente preparada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h sob 0,7 MPa de atmosfera de hidrogénio. A mistura reaccional foi quantificada por HPLC. Como um resultado, o excesso enantiomérico foi 91,2% e o rendimento foi 98,5%.

(condições de cromatografia líquida de alta eficiência)

coluna: CHIRALPAK AD-H (fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

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

caudal: 1,0 mL/min

detecção: UV (220 nm)

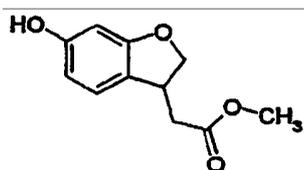
temperatura: temperatura ambiente

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

A mistura reaccional foi neutralizada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi partilhado entre água e acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada naturalmente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia sobre sílica gel para dar cristais incolores (1,56 g). Rendimento 80,5%, excesso enantiomérico 90,3%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 M Hz, tetra-hidrofurano- $d_6$ )  $\delta$ : 2,43(1H, dd, J=16, 11 Hz), 2,67(1H, dd, J=16, 11 Hz), 3,67(1H, m), 4,15(1H, dd, J=9 Hz) 4,64(1H, tipo t, J=9 Hz), 6,13(1H, d, J=2 Hz), 6,20(1H, dd, J=8, 2 Hz), 6,93(1H d, J=8 Hz) 8,03(1H, s 1), 10,9(1H, s).

**Exemplo 18** [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (Referência)



A 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 com árgon gasoso e a mistura foi agitada 15 min à temperatura ambiente. A uma mistura de (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato (26,1 g) e metóxido de sódio (3,8 g) foi adicionado metanol (500 mL) suficientemente substituído com árgon gasoso. Foi ali adicionada a solução de metanol anteriormente preparada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h sob

0,7 MPa de atmosfera de hidrogénio. A mistura reaccional foi quantificada por HPLC. Como um resultado, o excesso enantiomérico foi 90,8%, o rendimento foi quantitativo.

(condições de cromatografia líquida de alta eficiência)

coluna: CHIRALPAK AD-H (fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

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

caudal: 1,0 mL/min

detecção: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

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

A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi partilhado entre ácido clorídrico diluído e acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada naturalmente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em metanol (200 mL), foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (14,9 mL) a 0 °C e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 1,5 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, foi adicionada água gelada e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi sucessivamente lavado com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo) para dar o composto em epígrafe (26,3 g, rendimento 93%) como um sólido castanho pálido. Este produto foi purificado pelas seguintes condições de

cromatografia líquida de alta eficiência para dar o composto em epígrafe (24,4 g, excesso enantiomérico 99,6%, rendimento 93%).

(condições de cromatografia líquida de alta eficiência)

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

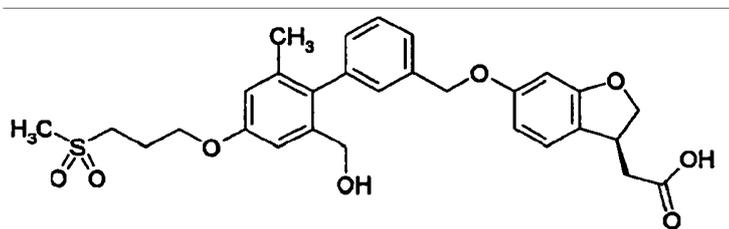
fase móvel: n-hexano/2-propanol (proporção em volume: 88/12)

caudal: 60 mL/min

detecção: UV (220 nm)

temperatura: 30 °C

**Exemplo 19** ácido [(3S)-6-({2'-(hidroximetil)-6'-metil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético

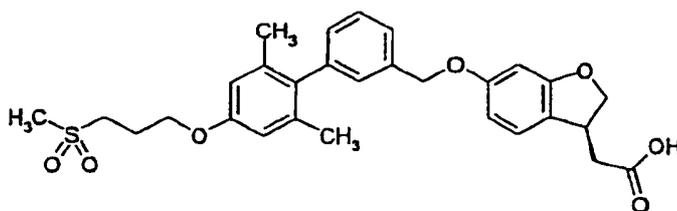


A uma solução de [(3S)-6-({2'-(acetoximetil)-6'-metil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (1,11 g, 1,86 mmol) num solvente misto de metanol (4 mL) e tetra-hidrofurano (8 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (2 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 50:50 - 100:0) e HPLC preparativa, e os cristais obtidos foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,508 g, rendimento 51%) como cristais incolores.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,00(3H, s), 2,30-2,41(2H, m), 2,55-2,67(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,  $J=5,9$  Hz), 4,25-4,34(3H, m), 4,69-4,78(1H, m), 5,08(2H, s), 6,90-6,50 (2H, m), 6,74(1H, d,  $J=2,7$  Hz), 6,93(1H, d,  $J=2,7$  Hz), 7,00-7,10(2H, m), 7,16(1H, s), 7,36-7,46(2H, m).

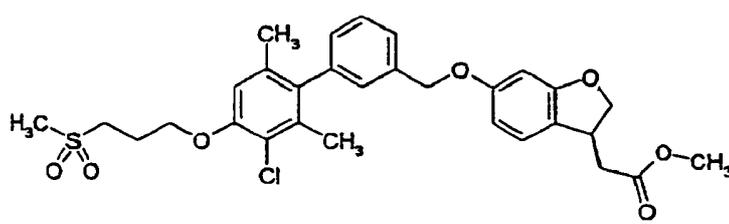
**Exemplo 20** ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético 0,5 hidrato



Ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético foi recristalizado de etanol-água para dar o composto em epígrafe como cristais incolores. Rendimento 85%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,99 (6H, s), 2,29-2,41(2H, m), 2,61.(1H, dd,  $J=16,9, 9,2$  Hz), 2,81(1H, dd,  $J=16,9, 5,5$  Hz), 2,97(3H, s), 3,23-3,31(2H, m), 3,75-3,87(1H, m), 4,13(2H, t,  $J=5,8$  Hz), 4,28(1H, dd,  $J=9,1, 6,0$  Hz), 4,76(1H, t,  $J=9,1$  Hz), 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).

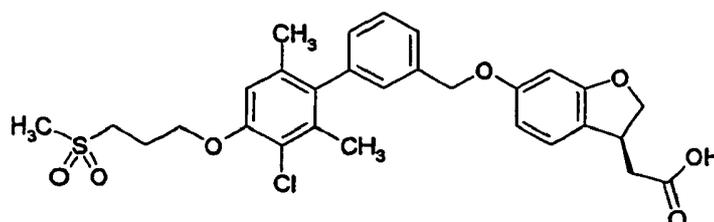
**Exemplo 21** [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Do mesmo modo que no Exemplo de Referência 18, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo viscoso incolor a partir de ((3S)-6-[(3'-cloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi]-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo e 4-metilbenzenossulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo. Rendimento 88%.

MS  $m/z$  573 ( $M + H$ ) $^+$ .

**Exemplo 22** ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético



A uma solução de [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,676 g, 1,18 mmol) num solvente misto de metanol (2 mL) e tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1,2 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de éter dietílico-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,418 g, rendimento 63%) como cristais incolores.

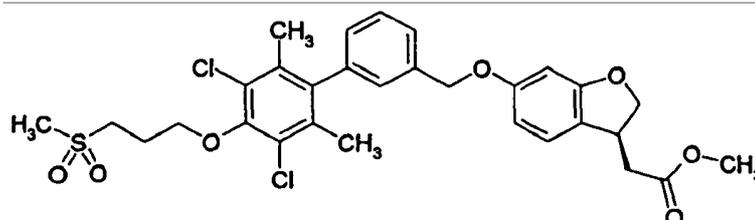
MS m/z 559 (M + H)<sup>+</sup>.

Análise elementar para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>7</sub>S

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

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

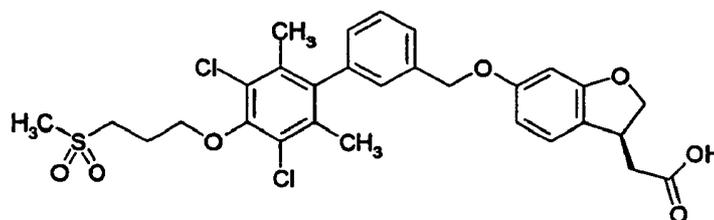
**Exemplo 23** [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Foi agitada uma solução de [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,237 g, 1,14 mmol), {3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metanol (0,475 g, 1,14 mmol) e tributílfosfina (0,453 mL, 1,82 mmol) em tolueno (18 mL), foi adicionada 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,459 g, 1,82 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionado hexano (9 mL) à mistura reaccional, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar o composto em epígrafe (0,622 g, rendimento 89%) como um óleo amarelo.

MS m/z 607 (M + H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 24** ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético



A uma solução de [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,617 g, 1,02 mmol) num solvente misto de metanol (2 mL) e tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com água, acidificada com solução aquosa de ácido cítrico a 10% e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,520 g, rendimento 86%) como cristais incolores.

MS m/z 593 (M + H)<sup>+</sup>.

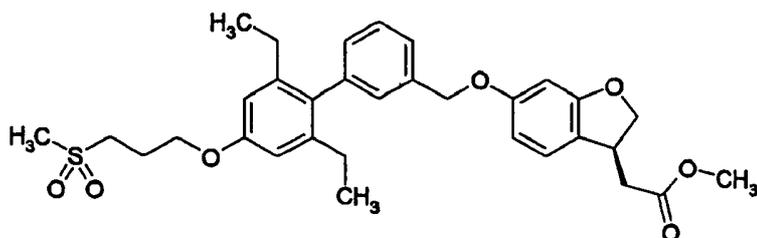
Análise elementar para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

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

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

**Exemplo****25**

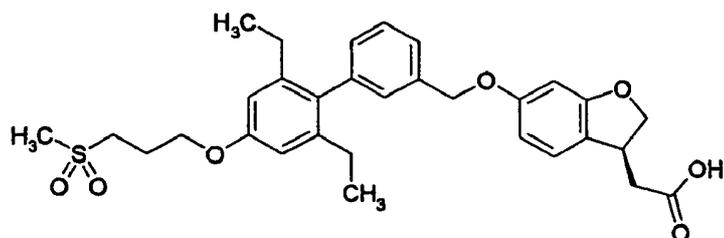
[(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Uma solução de [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,208 g, 1,00 mol), {2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol (0,377 g, 1,00 mmol) e tributilfosfina (0,399 mL, 1,60 mmol) em tolueno (16 mL) foi agitada, foi adicionada 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,6,0 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h sob atmosfera de azoto. Foi adicionado hexano (8 mL) à mistura reaccional, a substância insolúvel precipitada foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar o composto em epígrafe (0,526 g, rendimento 93%) como um óleo amarelo.

MS m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 26** ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético

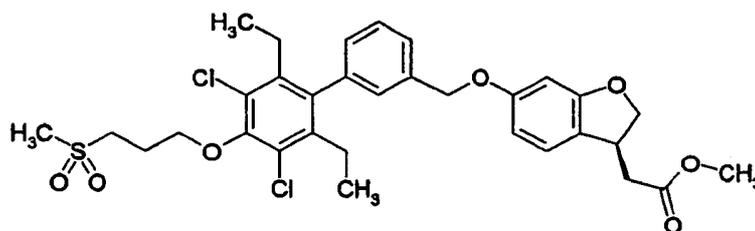


A uma solução de [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,521 g, 0,919 mmol) num solvente misto de metanol (2 mL) e tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (1 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C durante 1,5 h. A mistura reaccional foi diluída com água, acidificada com solução aquosa de ácido cítrico a 10% e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais precipitados foram recristalizados de heptano-acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (0,413 g, rendimento 81%) como cristais incolores.

MS m/z 553 (M + H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,98(6H, t, J=7,5 Hz), 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=5,7 Hz), 4,28(1H, dd, J=9,1, 6,1 Hz), 4,75(1H, t, J=9,1 Hz), 5,07(2H, s), 6,43-6,51(2H, m), 6,66(2H, s), 7,04(1H, d, J=8,3 Hz), 7,06-7,12(1H, m), 7,18(1H, s), 7,35-7,45(2H, m).

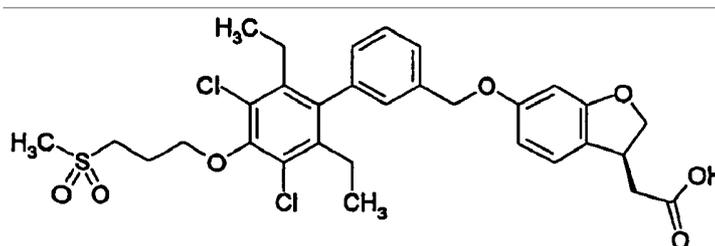
**Exemplo 27** [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Do mesmo modo que no Exemplo 23, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo e (3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol. Rendimento 74%.

MS m/z 635 (M + H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 28** ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético

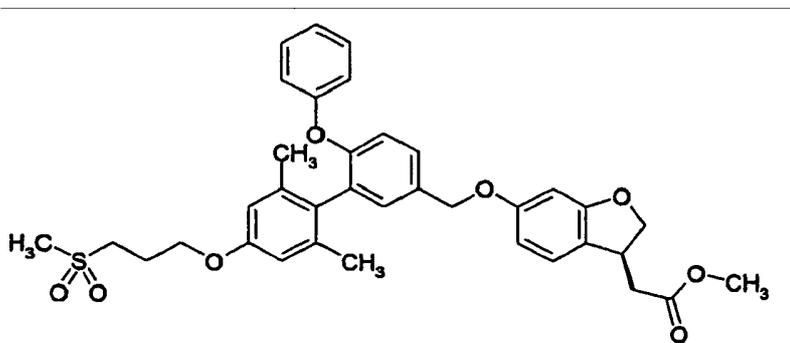


Do mesmo modo que no Exemplo 24, o composto em epígrafe foi obtido como cristais incolores a partir de [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-

il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo.  
Rendimento 66%.

MS m/z 621 (M + H)<sup>+</sup>.

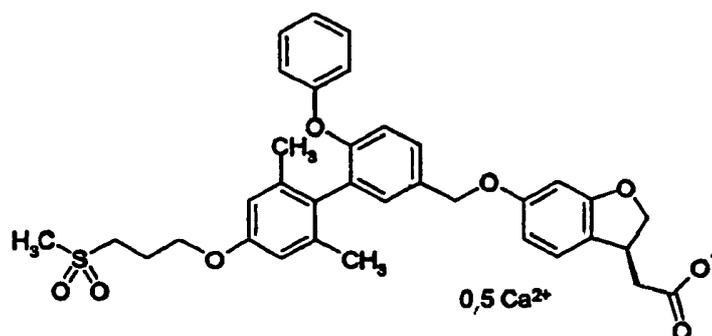
**Exemplo 29** [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Do mesmo modo que no Exemplo 5, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimento 99%.

MS m/z 631 (M + H)<sup>+</sup>.

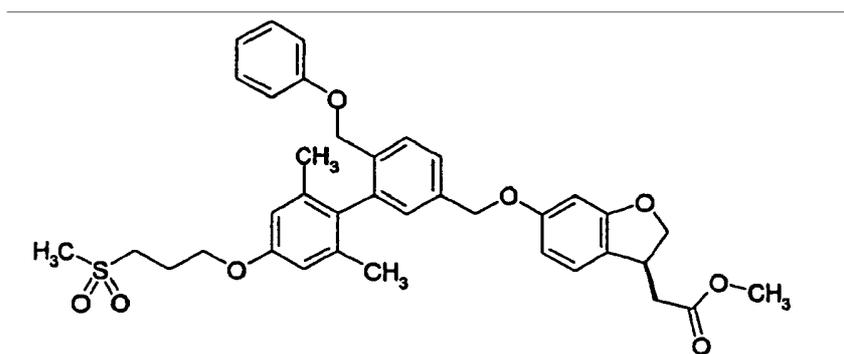
**Exemplo 30** ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético 0,5 sal de cálcio



A uma solução de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,371 g, 0,588 mmol) num solvente misto de metanol (2 mL) e tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 2 M (0,6 mL) e a mistura foi agitada a 50 °C durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etilo. O extracto foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 100:0) para dar um óleo (0,342 g). O óleo obtido foi dissolvido num solvente misto de metanol (2 mL) e água (1 mL), e foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (0,555 mL). Foi ali adicionada solução aquosa de cloreto de cálcio 1 M (0,333 mL). O sólido precipitado foi recolhido por filtração, lavado com água e seco para dar o composto em epígrafe (0,256 g, rendimento 68%) como um pó incolor.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 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,  $J=6,0$  Hz), 4,11-4,19(1H; m), 4,68(1H, t,  $J=8,9$  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,  $J=8,5$  Hz), 7,00-7,12(2H, m), 7,16(1H, d,  $J=2,0$  Hz), 7,23-7,31(2H, m), 7,37(1H, dd,  $J=8,5, 2,0$  Hz).

**Exemplo 31** [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo

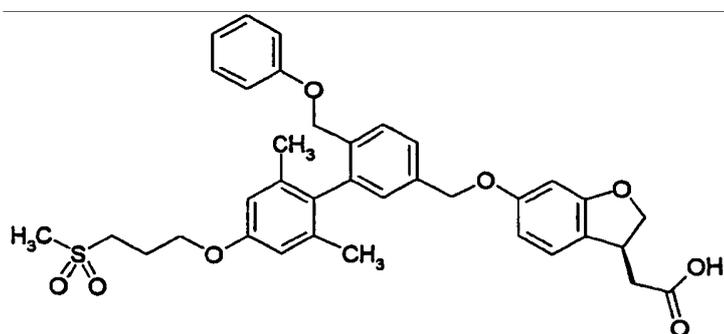


Do mesmo modo que no Exemplo 1, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il}metanol e [(3S)-6-hidroxi-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimento 72%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,95(6H, s), 2,28-2,41(2H, m), 2,55(1H, dd,  $J=16,5, 9,1$  Hz), 2,74(1H, dd,  $J=16,5, 5,4$  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,  $J=5,7$  Hz), 4,26(1H, dd,  $J=9,0, 6,1$  Hz), 4,64(2H, s), 4,75(1H, t,  $J=9,0$  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,  $J=7,9$  Hz), 7,12(1H,

d, J=1,5 Hz), 7,18-7,26(2H, m), 7,44(1H, dd, J=7,9, 1,8 Hz), 7,65(1H, d, J=7,9 Hz).

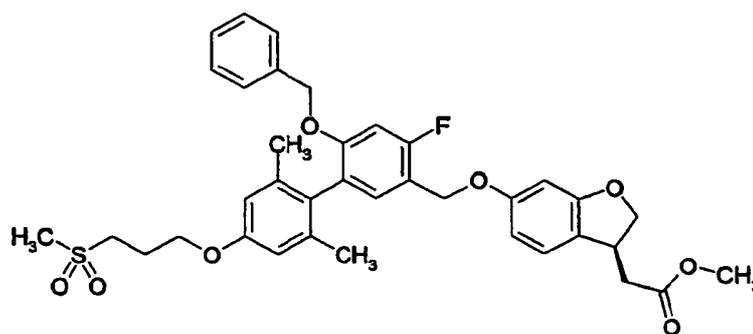
**Exemplo 32** ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il)metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético



Do mesmo modo que no Exemplo 2, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il)metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimento 99%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,95(6H, s), 2,28-2,42(2H, m), 2,61(1H, dd, J=16,7, 9,1 Hz), 2,80(1H, dd, J=16,7, 5,3 Hz), 2,95(3H, s), 3,21-3,33(2H, m), 3,73-3,88 (1H, m), 4,11(2H, d, J=7,2 Hz), 4,28(1H, dd, J=9,1, 6,1 Hz), 4,64(2H, s), 4,75(1H, t, J=8,9 Hz), 5,06(2H, s), 6,42-6,52(2H, m), 6,62(2H, s), 6,77-6,97(3 H, m), 7,00-7,26(4H, m), 7,40-7,50(1H, m), 7,65(1H, d, J=8,0 Hz).

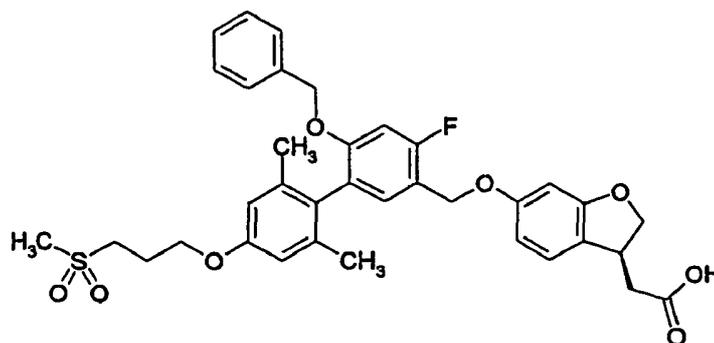
**Exemplo 33** [(3S)-6-({6-(benziloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Do mesmo modo que no Exemplo 5, o composto em epígrafe foi obtido como um óleo incolor a partir de [(3S)-6-({6-(benziloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimento 78%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,97(6H, s), 2,29-2,41 (2H, m), 2,54 (1H, dd,  $J=16,3, 9,1$  Hz), 2,73(1H, dd,  $J=16,3, 5,3$  Hz), 2,95(3H, s), 3,22-3,32(2H, m), 3,71(3H, s), 3,73-3,86(1H, m), 4,12(2H, t,  $J=5,7$  Hz), 4,25(1H, dd,  $J=9,1, 6,1$  Hz), 4,73(1H, t,  $J=9,1$  Hz), 5,01(4H, s), 6,41-6,50 (2H, m), 6,64(2H, s), 6,74(1H, d,  $J=11,7$  Hz), 7,00(1H, d,  $J=8,0$  Hz), 7,09(1H, d,  $J=8,7$  Hz), 7,14-7,34(5H, m).

**Exemplo 34** ácido [(3S)-6-({6-(benziloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético



Do mesmo modo que no Exemplo 2, o composto em epígrafe foi obtido como um pó amorfo incolor a partir de [(3S)-6-({6-(benziloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo. Rendimento 81%.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,97(6H, s), 2,29-2,41(2H, m), 2,60(1H, dd,  $J=16,6, 9,1$  Hz), 2,79(1H, dd,  $J=16,6, 5,6$  Hz), 2,95(3H, s), 3,23-3,31(2H, m), 3,74-3,86(1H, m), 4,12(2H, t,  $J=5,7$  Hz), 4,28(1H, dd,  $J=9,1, 6,0$  Hz), 4,75(1H, t,  $J=9,1$  Hz), 5,02 (4H, s), 6,42-6,50(2H, m), 6,64(2H, s), 6,74(1H, d,  $J=11,7$  Hz), 7,04(1H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,09(1H, d,  $J=8,7$  Hz), 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 |

O 1), 2), 3) e 4) supramencionados são misturados e introduzidos numa cápsula de gelatina.

**Exemplo de Formulação 2** (produção de comprimido)

|    |                                |             |
|----|--------------------------------|-------------|
| 1) | composto do Exemplo 1          | 30 g        |
| 2) | lactose                        | 50 g        |
| 3) | amido de milho                 | 15 g        |
| 4) | carboximetilcelulose de cálcio | 44 g        |
| 5) | estearato de magnésio          | 1 g         |
|    | 1000 comprimidos               | total 140 g |

A quantidade total dos 1), 2) e 3) supramencionados e 30 g de 4) são amassados com água, secos em vácuo e granulados. O pó granulado é misturado com 14 g de 4) e 1 g de 5) e transformado em comprimidos com uma máquina de comprimidos. Deste modo são obtidos 1000 comprimidos contendo 30 mg do composto do Exemplo 1 por comprimido.

**Exemplo Experimental 1** acção moduladora da função do receptor (acção agonista) em GPR40 derivado de humanos

Foi utilizada uma linha de células CHO que expressa de modo estável GPR40 derivado de humano para determinar a actividade agonista. A menos que particularmente descrito, a linha de células CHO foi cultivada em meio  $\alpha$ -MEM (Invitrogen ou Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) suplementado com 10% de soro fetal de vitelo submetido a diálise (TRA Thermo Electron).

Um dia antes do ensaio, as células cultivadas até próximo da confluência foram lavadas com PBS (Invitrogen), desprendidas utilizando EDTA 0,5 mM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e recuperadas por centrifugação. As células obtidas foram contadas e diluídas até  $3 \times 10^5$  células por 1 mL de meio. As células foram transferidas para uma placa de fundo preto transparente de 96 poços (Coster) a 100  $\mu$ L por poço e cultivadas, de um dia para o outro, numa incubadora com CO<sub>2</sub>. Às células CHO preparadas deste modo foram adicionados vários compostos de ensaio e a variação na concentração intracelular de cálcio foi medida utilizando FLIPR (Molecular Device) ou Cell Lux (PerkinElmer). Para a medição da variação na concentração intracelular de cálcio utilizando FLIPR ou Cell Lux, foi realizado o seguinte pré-tratamento.

Para adicionar o corante de fluorescência Fluo3-AM (Molecular Device) às células, foi adicionada BSA isenta de ácidos gordos a meio  $\alpha$ -MEM à concentração final de 0,1% para dar um tampão de ensaio. A solução de corante de fluorescência foi preparada dissolvendo Probenecida 500 mM em NaOH 1 N, adicionando a solução ao tampão de ensaio à concentração final de 2,5 mM e a solução resultante (10 mL) foi adicionada a

1 frasco de componente A (Molecular Device). Foi retirado o meio da placa de fundo preto transparente de 96 poços no qual tinha sido aplicado as células CHO um dia antes do ensaio. As células foram lavadas com D-PBS(-), foram ainda ali adicionados 50 µL de tampão de ensaio (meio  $\alpha$ -MEM adicionado com BSA isenta de ácidos gordos, concentração final 0,1%) e as células foram cultivadas a 37 °C durante 60 min numa incubadora de CO<sub>2</sub>. Em seguida, uma solução do corante de fluorescência foi distribuída a 100 µL por poço e as células foram cultivadas numa incubadora com CO<sub>2</sub> durante 1 h para permitir a captação do corante de fluorescência.

Durante este tempo, o composto de ensaio foi diluído com tampão de ensaio até uma dada concentração e distribuído por uma placa de polipropileno de 96 poços (placa de amostras) a 100 µL. A placa de células e a placa de amostras foram colocadas simultaneamente no FLIPR ou Cell Lux. Depois do pré-tratamento anterior, a variação da concentração intracelular de cálcio após adição de 50 µL de vários compostos de ensaio foi medida utilizando FLIPR ou Cell Lux. A partir dos resultados foi calculada a actividade agonista de cada composto (1 µM) como um valor relativo de actividade quando a actividade de ácido  $\gamma$ -linolénico 10 µM (agonista de GPR40) era de 100%. Os resultados são mostrados no Quadro 1.

O FLIPR foi utilizado para a análise dos compostos dos Exemplos 2, 6, 8, 10, 11 e 13, e o Cell Lux foi utilizado para a análise dos compostos dos Exemplos 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 e 34.

Quadro 1

| Nº do Composto            | Valor de actividade relativa |
|---------------------------|------------------------------|
| Exemplo 2 (Referência)    | 107                          |
| Exemplo 6 (Referência)    | 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 $\gamma$ -linoleico | 100                          |

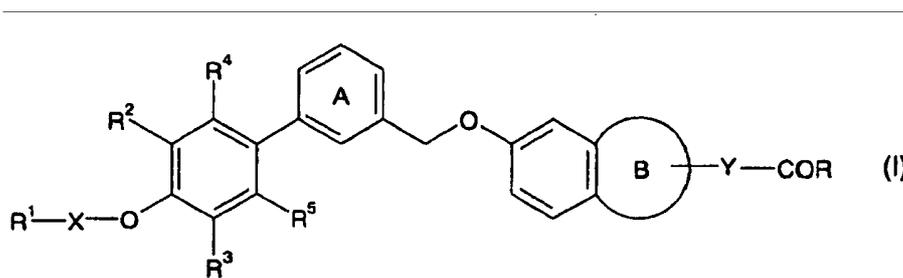
### **Aplicabilidade Industrial**

Os compostos da presente invenção têm uma acção moduladora da função do receptor GPR40 superior e são úteis como secretagogos de insulina ou agentes para a profilaxia ou tratamento de diabetes e semelhantes.

Lisboa, 5 de Março de 2014

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo um composto representado pela fórmula (I):



em que

R<sup>1</sup> é R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>- (em que R<sup>6</sup> é um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>);

X é uma ligação ou um grupo hidrocarboneto bivalente;

R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são iguais ou diferentes e é, cada, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo hidroxilo opcionalmente substituído;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são iguais ou diferentes e é, cada, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído com grupo(s) hidroxilo;

anel A é um anel benzeno possuindo ainda opcionalmente substituinte(s) seleccionado(s) de um átomo de halogéneo, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, um grupo hidroxilo opcionalmente substituído e um grupo amino opcionalmente substituído;

anel B é um anel de 5 a 7 membros;

Y é uma ligação ou CH<sub>2</sub>; e

R é um grupo hidroxilo opcionalmente substituído,

ou um seu sal em associação com um inibidor de dipeptidil-peptidase IV, uma preparação de insulina, um modulador da função de PPAR, um inibidor de  $\alpha$ -glucosidase, uma biguanida, uma sulfonilureia, mitiglinida ou seu hidrato de sal de cálcio ou nateglinida.

2. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que X é um grupo alquilenos  $C_{1-6}$ .
3. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que  $R^2$  e  $R^3$  são iguais ou diferentes e é, cada, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogénio ou um grupo alquilo  $C_{1-6}$ .
4. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que  $R^4$  e  $R^5$  são iguais ou diferentes e é, cada, um grupo alquilo  $C_{1-6}$ .
5. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que o anel A é um anel benzeno não substituído.
6. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que o anel B é tetra-hidrofurano.
7. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que Y é  $CH_2$ .
8. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que R é um grupo hidroxilo.
9. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que o composto representado pela fórmula (I) é seleccionado de

ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético e

ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético.

10. Composição farmacêutica da reivindicação 1, a qual é ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético em associação com pioglitazona ou o seu cloridrato.

11. Composição farmacêutica da reivindicação 1, a qual é ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético em associação com metformina ou o seu cloridrato.

12. Composição farmacêutica da reivindicação 1, a qual é ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-di-hidro-1-

benzofuran-3-il]acético em associação com alogliptina ou o seu benzoato.

13. Composição farmacêutica da reivindicação 1, a qual é ácido  $[(3S)-6-(\{2',6'\text{-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}\}metoxi)-2,3\text{-di-hidro-1-benzofuran-3-il]acético}$  em associação com  $2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4\text{-di-hidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo}$  ou o seu succinato.
14. Composição farmacêutica de qualquer das reivindicações 1 a 13 para utilização na profilaxia ou tratamento de diabetes.

Lisboa, 5 de Março de 2014