

(11) Número de Publicação: **PT 1585739 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 277/44 (2011.01) **C07D 285/00** (2011.01)
C07D 261/14 (2011.01) **C07D 417/12** (2011.01)
C07D 417/14 (2011.01)

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

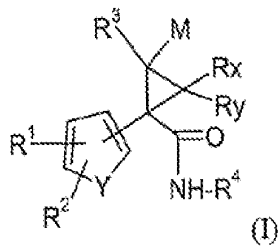
(22) Data de pedido: 2003.12.16	(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN 46285 US
(30) Prioridade(s): 2003.01.06 US 438539 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.10.19	
(45) Data e BPI da concessão: 2011.04.20 092/2011	(72) Inventor(es): ANDREAS GERHARD WEICHERT DE DAVID GENE BARRETT DE STEFAN HEUSER DE RAINER RIEDL DE MARK JOSEPH TEBBE US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **ARILCICLOPROPILACETAMIDAS SUBSTITUÍDAS COMO ACTIVADORES DA GLUCOCINASE**

(57) Resumo:
DE ACORDO COM O PRESENTE INVENTO SÃO PROPORCIONADOS COMPOSTOS COM A FÓRMULA (I); E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS.

RESUMO**"ARILCICLOPROPILACETAMIDAS SUBSTITUÍDAS COMO ACTIVADORES DA
GLUCOCINASE"**

De acordo com o presente invento são proporcionados compostos com a fórmula (I):



e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

DESCRIÇÃO**"ARILCICLOPROPILACETAMIDAS SUBSTITUÍDAS COMO ACTIVADORES DA
GLUCOCINASE"**

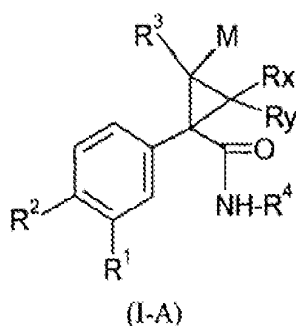
A glucocinase (GK, Hexocinase IV) é uma das quatro hexocinases que são encontradas em mamíferos [Colowick, S.P., em *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, NY, páginas 1-48, 1973]. As hexocinases catalizam o primeiro passo no metabolismo da glucose, i.e. a conversão da glucose em glucose-6-fosfato. A glucocinase tem uma distribuição celular limitada sendo encontrada principalmente em células beta pancreáticas e hepatócitos. Adicionalmente, a GK é um enzima de controlo de velocidade do metabolismo da glucose nestes dois tipos de células que são conhecidas como desempenhando papéis críticos na homeostase da glucose em todo o corpo [Chipkin, S.R., Kelly, K.L. e Ruderman, N.B. em *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan e G.C. Wier, eds.), Lea e Febiger, Filadélfia, PA, páginas 97-115, 1994]. A concentração da glucose em que a GK demonstra meia-actividade máxima é de, aproximadamente, 8 mM. As outras três hexocinases são saturadas com glucose a concentrações muito inferiores (<1 mM). Por isso, o fluxo da glucose através da via da GK é aumentado à medida que a concentração da glucose no sangue aumenta desde os níveis de jejum (5 mM) até pós-prandial (~10-15 mM) a seguir a uma refeição contendo hidratos de carbono [Printz, R. G.,

Magnuson, M. A. e Granner, D. K. Em *Ann. Rev. Nutrition* Vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier, e D.B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, páginas 463-496, 1993]. Estas descobertas contribuíram desde há uma década para a hipótese de a GK funciona como sensor da glucose em células beta e hepatócitos (Meglasson, M. D. E Matschinsky, F. M. *Amer. J. Physiol.* 246, E1-E13, 1984). Em anos recentes, estudos com animais transgênicos confirmaram que a GK desempenha um papel crítico na homeostase da glucose em todo o corpo. Os animais que não expressam GK morrem no prazo de dias após o nascimento com diabetes grave enquanto que os animais que sobre-expressam GK melhoraram a tolerância à glucose (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. et al., *Cell* 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. et al., *FASEB J.*, 10, 1213-1218, 1996). Um aumento da exposição à glucose está ligada através da GK em células beta para aumentar a secreção da insulina e em hepatócitos para aumentar a deposição de glicogénio.

A verificação de que a diabetes com início na maturidade do tipo II dos jovens (MODY-2) é provocada pela perda de mutações de função do gene GK sugere que a GK também funciona como sensor da glucose em humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al., *Biochem. J.*, 309, 167-173, 1995). Evidência adicional que suporta um papel importante da GK na regulação do metabolismo da glucose em humanos foi proporcionada através da identificação de doentes que expressam uma forma mutante de GK com actividade enzimática aumentada. Estes doentes, apresentam

uma hipoglicémia em jejum associada a um nível inadequadamente elevado de insulina no plasma (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. et al., *New England J. Med.* 338, 226-230, 1998). Embora as mutações do gene GK não se encontrem na maioria dos doentes com diabetes do tipo II, os compostos que activam a GK e, deste modo, aumentam a sensibilidade do sistema sensor de GK serão ainda úteis no tratamento da hiperglicémia característica de todas as diabetes do tipo II. Os activadores de glucocinase aumentarão o fluxo do metabolismo da glucose em células beta e hepatócitos, que serão ligados a uma secreção aumentada da insulina e a uma utilização aumentada da glucose e à síntese de glicogénio. Tais agentes serão úteis para tratar a diabetes do tipo II.

De acordo com o presente invento são proporcionados compostos de fórmula:



em que

M é hidrogénio, halo, alquilo C₁-C₇, ou perfluoroalquilo C₁-C₇;

R_x e R_y são hidrogénio, halo ou metilo;

R¹ é hidrogénio, halo, nitro, ciano ou perfluoroalquilo C₁-C₇;

R² é halo, alquilo C₁-C₇-sulfonilo, R¹⁰-[(CH₂)_y-W]_z ou R¹³-(CH₂)_t-U-;

W é oxigénio, enxofre, -SO- ou -SO₂-;

R¹⁰ é um anel heteroaromático, ligado através de átomos de carbono no anel, que contém de 5 a 6 membros de anel com de 1 a 2 heteroátomos seleccionados do grupo constituído por oxigénio, enxofre ou azoto, ou

arilo contendo 6 ou 10 átomos de carbono, ou

arilo contendo de 6 átomos de carbono no anel fundidos com um anel heteroaromático contendo 5 ou 6 membros no anel com 1 ou 2 heteroátomos no anel sendo seleccionados do grupo constituído por oxigénio, enxofre ou azoto, ou

um anel ciclo-heteroalquílico de 5 ou 6 membros, que contém de 1 a 2 hetroátomos seleccionados do grupo constituído por oxigénio, enxofre ou azoto, ou

um anel cicloalquílico possuindo 5 ou 6 átomos de carbono, ou

$-NR^{11}R^{12}$, com R^{11} e R^{12} são independentemente hidrogénio ou alquilo C_1-C_7 ;

Y é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4; z é independentemente 0 ou 1;

U é $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHSO_2-$ ou $-SO_2NH-$;

R^{13} com o mesmo significado de R^{10} e

perfluoroalquilo C_1-C_7 , alquilo C_1-C_7 , alcoxicarbonilo C_1-C_7 ou

$-NR^{14}R^{15}$, R^{14} e R^{15} são independentemente hidrogénio ou alquilo C_1-C_7 ; ou em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heteroaromático de cinco ou seis membros contendo de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de enxofre, oxigénio ou azoto; ou um anel heterocicloalquílico com 5 ou 6 membros, que contém de 1 a 2 heteroátomos seleccionados do grupo constituído por oxigénio, enxofre e azoto;

t é um número inteiro sendo 0, 1, 2, 3 ou 4;

R^3 é alquilo C_1-C_7 ou haloalquilo possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou arilalquilo ou $-(CH_2)_s-V$ em que V é um anel de 3 a 8 membros que é cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo possuindo de 3 a 8 átomos de carbono e um heteroátomo seleccionado de oxigénio e enxofre;

s é independentemente 0, 1 ou 2;

R⁴ é seleccionado de tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo ou triazinilo, sendo não substituído, mono ou dissubstituído com um substituinte seleccionado do grupo constituído por alquilo C₁-C₇, halo ou -(CH₂)_n-COOR²¹;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

R²¹ é hidrogénio ou alquilo C₁-C₇,

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Verificou-se que os compostos de fórmula I-A activavam a glucocinase *in vitro*. Preferencialmente os compostos de fórmula I-A tinham um perfil de solubilidade aumentado e ainda tinham uma melhor estabilidade metabólica em relação aos compostos da técnica anterior. Estes são particularmente úteis para aumentar a secreção de insulina no tratamento da diabetes do tipo II.

O presente invento proporciona composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula I-A ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em conjunto com um diluente ou portador farmacêuticamente aceitável.

Além disso, o presente invento proporciona um composto de fórmula I-A, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização como um produto farmacêutico; e

um composto de fórmula I-A, ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização no tratamento ou profilaxia da diabetes do tipo II.

O presente invento proporciona também a utilização de um composto de fórmula I-A, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na produção de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de doenças associadas à disfunção de GK em mamíferos; a utilização de um composto de fórmula I-A ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na produção de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia da diabetes do tipo II.

O presente invento refere-se ainda a processos para a preparação de compostos de fórmula I-A ou dos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

O presente invento inclui os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I-A. Tal como aqui utilizado, o termo "sais farmacologicamente aceitáveis" inclui sais de adição ácidos, incluindo sais formados com ácidos inorgânicos, por exemplo, os ácidos clorídricos, bromídricos, nítricos, sulfúricos ou fosfóricos ou com sais orgânicos, tais como os ácidos carboxílicos orgânicos ou sulfônicos orgânicos, por exemplo, o ácido acetoxibenzóico, cítrico, glicólico, o-mandélico-l, mandélico-dl, mandélico d, maleico, mesotartárico mono-hidratado, hidroximaleico, fumárico, lactobiónico, málico, metanossulfônico, napsílico, naftalenodissulfônico, naftóico, oxálico, palmítico,

fenilacético, propiónico, piridil-hidroxipirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, 2-hidroxietanossulfónico, tolueno-p-sulfónico e xinafóico. O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" inclui também qualquer sal básico farmacêuticamente aceitável, tal como os sais de amina, os sais de trialkilamina e semelhantes.

Adicionalmente aos sais farmacêuticamente aceitáveis, estão incluídos outros sais no invento. Estes podem servir como intermediários na purificação de compostos ou na preparação de outros, por exemplo, sais de adição ácidos farmacêuticamente aceitáveis ou são úteis para identificação, caracterização ou purificação.

Será apreciado que os compostos do invento possam obter um ou mais átomos de carbono assimétricos que dêem origem a estereoisómeros. Os compostos são normalmente preparados como misturas racêmicas, mas isómeros individuais podem ser isolados através de técnicas convencionais se assim desejado. As misturas racêmicas, enantiómeros, diastereómeros e isómeros individuais formam a técnica do presente invento, sendo os compostos empregues como racematos ou em forma enantiomericamente pura.

Quando o termo "sin" é utilizado nesta descrição, este designa que o grupo (hetero)arilo vicinal e o substituinte R^3 estão localizados no mesmo lado do sistema ciclopropano.

Tal como utilizado ao longo desta descrição, o

termo "halogéneo" e o termo "halo", a menos que mencionado em contrário, designam todos os quatro halogéneos, i.e. fluór, cloro, bromo e iodo. Um halogéneo preferido é cloro ou fluór. Quando R^1 e/ou R^2 é halo, cloro é especialmente preferido, quando M, Rx ou Ry é halo, fluór é especialmente preferido.

Tal como aqui utilizado, o termo "alquilo inferior" inclui grupos alquilo quer de cadeia linear quer de cadeia ramificada possuindo de 1 a 7 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, preferencialmente metilo e etilo. Em relação a R^3 , isopropilo e n-propilo são preferidos, sendo especialmente preferidos isopropilo e isobutilo.

Tal como aqui utilizado, o termo "haloalquilo inferior" designa um grupo alquilo inferior em que um ou mais dos hidrogénios é(são) substituído(s) com um halogéneo tal como definido atrás, substituição que pode ser em qualquer local no alquilo inferior, incluindo a extremidade, tal como cloroetilo. Em relação a R^3 fluoroalquilo inferior é preferido.

Tal como aqui utilizado, o termo "fluoroalquilo inferior" designa um grupo alquilo inferior em que um ou mais dos hidrogénios é substituído com fluór, substituição essa que pode ser em qualquer lugar no alquilo inferior, incluindo na extremidade, tal como 1,1,1-trifluoroetano, 1,1,1-trifluoropropano e 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo.

Um grupo fluoroalquilo inferior preferido é o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo.

O termo "hidroxialquilo inferior" inclui qualquer grupo hidroxialquilo inferior em que alquilo inferior é tal como definido atrás. O hidroxí pode ser substituído em qualquer lugar no grupo alquilo inferior, tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxisopropilo ou 2-hidroxí-2-butilo. "Alcoxí inferior-alquilo inferior" refere-se a grupo hidroxialquilo inferior em que o hidrogénio da porção hidroxí é substituído com alquilo inferior.

Tal como aqui utilizado, "perfluoroalquilo inferior" significa qualquer grupo alquilo inferior em que todos os hidrogénios do grupo alquilo inferior são substituídos ou trocados por fluoro. Entre os grupos perfluoroalquilo inferiores preferidos, estão trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc. Um grupo perfluoroalquilo inferior preferido é trifluorometilo.

Tal como aqui utilizado, "tioalquilo inferior" significa um grupo alquilo inferior, tal como definido atrás, em que um grupo tio está ligado ao resto da molécula. Similarmente "perfluorotioalquilo inferior" significa um grupo perfluoroalquilo inferior, tal como definido atrás, em que um grupo tio está ligado ao resto da molécula.

Tal como aqui utilizado, "alquilsulfonilo infe-

rior" significa um grupo alquilo inferior, tal como definido atrás em que um grupo sulfonilo está ligado ao resto da molécula, preferencialmente o alquilsulfonilo inferior é o metilsulfonilo. Similarmente, "perfluoroalquilsulfonilo inferior" significa um grupo perfluoroalquilo inferior tal como definido atrás em que um grupo sulfonilo está ligado ao resto da molécula.

Tal como aqui utilizado, "hidroxiamino" designa um grupo amino em que um dos hidrogénios é substituído por um hidroxí.

Tal como aqui utilizado, "cicloalquilo" significa um anel hidrocarboneteo saturado possuindo de 3 a 8 átomos de carbono, preferencialmente de 5 a 6 átomos de carbono, tais como ciclopentilo e ciclo-hexilo. Cicloalquilo especialmente preferido é ciclopentilo.

Tal como aqui utilizado, "heterocicloalquilo" significa um anel hidrocarboneteo saturado possuindo de 3 a 8 átomos de carbono, preferencialmente de 5 a 7 átomos de carbono, e tendo um ou mais heteroátomos que podem ser oxigénio, enxofre ou azoto. Em relação a R³ é preferido ter um único heteroátomo, preferencialmente oxigénio.

Tal como aqui utilizado "cicloalcenilo" significa anel cicloalquilo possuindo de 3 a 8 átomos de carbono e, preferencialmente, de 5 a 7 átomos de carbono em que uma das ligações entre os carbonos do anel é insaturado.

Tal como aqui utilizado, o termo "alcenilo inferior" refere-se a um grupo alquilenos possuindo de 2 a 6 átomos de carbono com uma ligação dupla localizada entre quaisquer dois carbonos adjacentes do grupo, tal como alilo e crotilo.

Tal como aqui utilizado, o termo "alcoxi inferior" inclui grupos alcoxi quer de cadeia linear quer de cadeia ramificada possuindo de 1 a 7 átomos de carbono, tais como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, preferencialmente metoxi e etoxi.

Tal como aqui utilizado, o termo "arilo" significa grupos hidrocarboneto aromáticos mononucleares arílicos, tais como fenilo, tolilo, etc. que podem ser não substituídos ou substituídos em uma ou mais posições com substituintes halogéneo, nitro, alquilo inferior ou alcoxi inferior e grupos arilo polinucleares, tais como naftilo, antrilo e fenantrilo, que podem ser não substituídos ou substituídos com um ou mais dos grupos atrás mencionados. Os grupos arilo preferidos são grupos arilo mononucleares substituídos e não substituídos, particularmente fenilo.

Tal como aqui utilizado, o termo "arilalquilo" refere-se a um grupo alquilo, preferencialmente alquilo inferior, em que um dos átomos de hidrogénio é substituído por um grupo arilo. Exemplos dos grupos arilalquilo são benzilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-clorobenzilo, 4-metoxibenzilo e semelhantes.

Tal como aqui utilizado, o termo "ácido alcanóico inferior" refere-se a ácidos alcanóicos inferiores contendo de 2 a 7 átomos de carbono tais como ácido propiónico, ácido acético e semelhantes. O termo "alcanoílo inferior" refere-se a grupos alcanoílo monovalentes possuindo de 2 a 7 átomos de carbono, tais como propionilo, acetilo e semelhantes. O termo "ácidos aróicos" refere-se a ácidos arilalcanóicos em que o arilo é definido como atrás e alcanóico contém de 1 a 6 átomos de carbono. O termo "aroílo" refere-se a ácidos aróicos em que arilo é tal como aqui definido atrás, com o grupo hidrogénio da porção COOH removido. Entre os grupos aroílo preferidos está o benzoílo.

Quando R^4 é um anel heteroaromático de cinco ou seis membros não substituído, mono ou dissubstituído, os anéis preferidos são aqueles que contêm uma heteroátomo de azoto adjacente ao carbono do anel a que se liga e um segundo heteroátomo adjacente ao carbono do anel a que se liga ou adjacente ao referido primeiro heteroátomo. Preferencialmente R^4 é um anel heteroaromático de cinco membros. Os anéis heteroaromáticos de cinco membros preferidos contêm 2 ou 3 heteroátomos. Exemplos de tais anéis heteroaromáticos de cinco membros são tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo e tiadiazolilo, como o tiazolilo sendo especialmente preferido.

Quando o anel heteroaromático é um heteroaromático de seis membros, o anel está ligado através de um átomo de carbono do anel ao grupo amina mostrado, com um

heteroátomo de azoto estando adjacente ao átomo de carbono do anel a que se liga. Os anéis heteroaromáticos de seis membros incluem, por exemplo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, e triazinilo, com o piridinilo sendo especialmente preferido.

Os anéis heteroaromáticos R^4 anteriores podem opcionalmente ser mono ou dissustituídos numa posição num átomo de carbono do anel que não a adjacente ao referido átomo de carbono a que se liga com um substituinte seleccionado do grupo constituído por alquilo C_1-C_7 , halo ou $-(CH_2)_n-C(O)OR^{21}$, com n e R^{21} sendo tal como definido atrás.

Durante o decurso da sequência de síntese os vários grupos funcionais tais como os grupos de ácido carboxílico livre ou hidroxil, serão protegidos através de grupos protectores éster ou éter hidrolisáveis convencionais. Tal como aqui utilizado, o termo "grupos protectores éster ou éter hidrolisáveis" designa qualquer éster ou éter convencionalmente utilizado para proteger ácidos carboxílicos ou álcoois que pode ser hidrolisável no respectivo grupo hidroxilo ou carboxilo. Exemplos de grupos éster úteis para aqueles fins são aqueles em que as porções acilo são derivadas de ácido alcanóico inferior, arilalcanóico inferior ou alcanodicarboxílico inferior. Entre os ácidos activados que podem ser utilizados para formar tais grupos estão os anidridos de ácido, halogenetos de ácido, preferencialmente cloretos de ácido ou brometos de ácido

derivados de ácidos arílicos ou alcanóicos inferiores. Exemplos de anidridos são os anidridos derivados de ácido monocarboxílico, tais como anidrido acético, anidrido de ácido benzóico, e anidridos de ácidos alcanodicarboxílicos inferiores, e.g. anidrido succínico assim como cloroformatos, e.g. como tricloro sendo preferido o cloroformato de etilo. Um grupo protector éter adequado para álcool, são, por exemplo, os éter tetra-hidropiranílicos, tais como os éteres 4-metoxi-5,6-hidroxi-2H-piranílicos. Outros são os aroilméticos, tais como os éteres benzílicos, benzidrílicos ou tritílicos ou éteres alcoxi inferior-alquílicos inferiores, por exemplo, éteres metoximetílicos ou alílicos ou éteres alquílicos e silílicos, tais como o éter trimetílico e silílico.

Tal como aqui utilizado, o termo "grupo protector amino" designa qualquer grupo protector amino convencional que pode ser quebrado para originar o grupo amino livre. Os grupos protectores preferidos são os grupos protectores amino convencionais na síntese de péptidos. Especialmente preferidos são aqueles grupos protectores amino que se podem separar sob condições ligeiramente acídicas a pH de cerca de 3,0. Grupos protectores amino particularmente preferidos são t-butoxicarbonilo (BOC), carbobenziloxi (CBZ) e 9-fluorenilmetoxicarbonilo (FMOC).

O substituinte R^4 preferido de acordo com o presente invento é quando R^4 é tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, pridinilo, pirimidinilo, pirazi-

nilo e triazinilo não substituído, mono ou dissubstituído. Numa forma de concretização preferida R^4 é tiazolilo, noutra R^4 é piridinilo. De acordo com ainda outras formas de concretização preferidas, o anel R^4 heteroaromático é quer não substituído, mono ou dissubstituído independentemente com alquilo C_1-C_7 , halogéneo quer $-(CH_2)_n-C(O)OR^{21}$, em que n e R^{21} são tal como definido atrás. Noutra forma de concretização preferida M é hidrogénio, fluoro ou alquilo C_1-C_7 . Ainda outros substituintes M preferidos são hidrogénio, fluorometilo ou etilo. Numa forma de concretização preferida M é hidrogénio, noutra M é metilo. Noutra forma de concretização preferida R_x e R_y são hidrogénio, fluoro ou metilo. Numa forma de concretização preferida R_x e R_y são hidrogénio, noutra R_x e R_y são metilo, noutra R_x e R_y são fluoro.

De acordo com uma forma de concretização do composto de fórmula I-A, R^3 pode ser $(CH_2)_s-V$ em que s e V são tal como definidos atrás, sendo o substituinte V preferido um grupo cicloalquilo que contém de 3 a 8 átomos de carbono, preferencialmente ciclopentilo ou ciclo-hexilo (composto I-A1). Outra forma de concretização dos compostos de fórmula I-A são aqueles compostos em que R^3 é alquilo inferior possuindo de 2 a 6 átomos de carbono, sendo preferencialmente os resíduos alquílicos inferiores isobutilo ou isopropilo (composto I-A2).

Entre as formas de concretização do composto de fórmula I-A, R^4 pode ser um anel tiazole, imidazole, oxazole, tiadiazole, piridina, pirimidina, pirazina, piri-

dazina ou triazina não substituído, mono ou dissubstituído e, particularmente, aqueles compostos em que R^4 é um anel tiazole ou piridina (composto I-A3).

Entre as formas de concretização do composto de fórmula I-A, R^1 pode ser hidrogénio, halo, nitro, ciano, ou perfluoroalquilo inferior e particularmente, aqueles compostos em que R^1 é halo ou hidrogénio (composto I-A4).

Entre as formas de concretização do composto de fórmula I-A, R^2 pode ser halo, alquilsulfonilo inferior, $R^{10}-[(CH_2)_y-W]z$ e $R^{13}-(CH_2)_t-U-$ em que R^{10} , R^{13} , W, U, t, y e z são tal como definidos atrás e, particularmente, aqueles compostos em que R^2 é sulfonilmetilo ou $R^{10}-[(CH_2)_y-W]z$ em que W é SO_2 e R^{10} , y e z são tal como definidos atrás (composto I-A5).

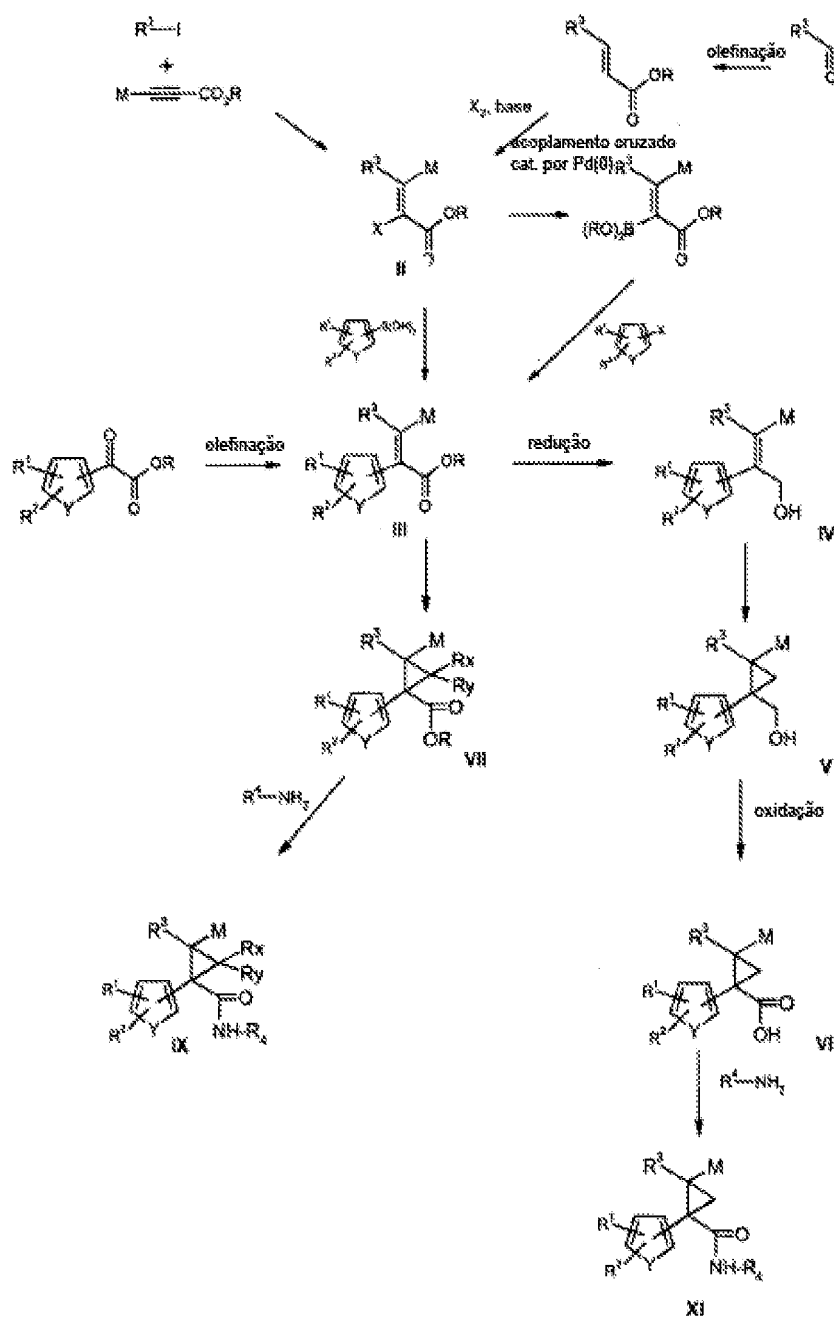
Os compostos do presente invento podem ser preparados tal como mostrado nos esquemas reaccionais seguintes.

Os iodetos de alquilo R^3-I são feitos reagir com um éster propargílico para originar os 2-iodoalcenoatos II substituídos (ver Y. Ichinose, et al., Tet. Lett. 1989, 24, 3155). Alternativamente, os compostos em que M é igual a hidrogénio, podem ser preparados fazendo reagir aldeídos R^3-CHO com um reagente de Wittig adequado, preferencialmente fosfonoacetato de trietilo, para originar ésteres acrílicos que são então convertidos nos 2-halo-alcenoatos II (M=H) através de um procedimento de halogenação/desidro-

halogenação conhecido na técnica. Subsequente reticulação catalisada por Pd(0) com ácidos (hetero)aromáticos ou ésteres borónicos origina os alcenoatos (hetero)arilo-substituídos de fórmula (III). Adicionalmente, fazendo reagir de forma adequada brometos e iodetos de (hetero)arilo substituídos com ésteres borónicos vinílicos, que podem ser também preparados in situ, também conduz à formação de compostos de fórmula III. Para a preparação de compostos de fórmula III em que M é igual a halo, o α -cetoéster (hetero)arílico substituído pode ser feito reagir com o organofosfonato halo-substituído adequado utilizando condições conhecidas na técnica. Para a síntese de ciclopropanos substituídos (compostos com a fórmula VII, Rx e Ry não sendo hidrogénio), os alcenoatos III são feitos reagir com carbenos gerados in situ conhecidos na técnica. Para gerar ciclopropanos não substituídos de fórmula V, os alcenoatos III podem ser reduzidos aos álcoois alílicos correspondentes de fórmula IV utilizando reagentes de hidreto de alumínio, preferencialmente hidreto de diisobutil-alumínio. Ciclopropanação subsequente é conseguida através de um procedimento do tipo Simmons-Smith para originar os compostos de fórmula V. Para se obterem enantiómeros puros, a mistura racémica pode ser resolvida utilizando metodologia conhecida na técnica. Oxidação, utilizando preferencialmente reagentes de crómio VI, tal como o reagente de Jones, origina os correspondentes ácidos carboxílicos de fórmula VI. De modo a preparar as amidas de fórmula XI, os ácidos VI são activados através de meios conhecidos na área da ligação de péptidos e, subsequentemente, feitos reagir com aminas R^4-NH_2 . Os ésteres de

fórmula VII são feitos reagir com aminas desprotonadas R^4-NH_2 , utilizando reagentes de Grignard adequados, preferencialmente cloreto de isopropil-magnésio, para originar as amidas de fórmula IX.

Esquema I



Procedimentos Gerais:

Todas as reacções sensíveis à água ou ao ar foram realizadas no seio de solventes secos sob atmosfera inerte. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos num equipamento Bruker Avance DPX 300, com instrumentos de detecção indirecta 5 mm QNP e Varian Inova 500, 5 mm. Os espectros de massa (MS, da sigla em inglês) foram obtidos num espectrómetro Agilent 1100 MSD trabalhando em modo de electropulverização num equipamento Agilent 5973N GC-MSD.

Lista de Abreviaturas:

LHDMS	bis(trimetilsilil)amideto de lítio
THF	tetra-hidrofurano
DIBAL	hidreto de di-isobutil-alumínio
TBTU	tetrafluoroborato de O- benzotriazol-1-il-N,N,N',N'- tetrametilurónio
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-aza-1- benzotriazolil)-N,N,N',N'- tetrametilurónio
salmoura	solução aquosa saturada de cloreto de sódio
t.a.	temperatura ambiente
TBME	2-metoxi-2-metilpropano
DMA	N,N-dimetilacetamida

HPLC	cromatografia líquida de alta pressão
TFA	ácido trifluoroacético
NH ₃	amoníaco
PL-EDC	resina de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida suportada em polímero
PL-EDA	resina de etilenodiamina suportada em polímero
resina DETA	resina de dietilenotriamina
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazole
m	multiplete
mc	multiplete centrado
s	singuleto
bs	singuleto largo

Procedimento Geral Ia para a preparação de 2-bromoalcenoatos substituídos através de reacção de Wittig-Horner-Emmons:

Adiciona-se fosfonoacetato de trietilo (1,1 equiv.) em THF (0,2 ml/1,0 mmol) a terc-butóxido de potássio (1,1 equiv.) em THF (1,5 ml/1,0 mmol) a -78°C e agita-se. Após 30 minutos, adiciona-se aldeído (1,0 mmol) em THF (0,2 ml/1,0 mmol) a -78°C e deixa-se a mistura reaccional a aquecer gradualmente até à temperatura ambiente. Após agitar 18 horas, trata-se a mistura reaccional com água e extrai-se com acetato de etilo. Combinam-se as camadas orgânicas e lava-se com solução

aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em diclorometano (1,6 ml/1,0 mmol) e adiciona-se bromo (1,1 equiv. a alceno) em tetracloreto de carbono (0,3 ml/1,0 mmol) a -10°C e agita-se. Após 2 horas adiciona-se trietilamina (1,2 equiv. a alceno) em diclorometano (0,4 ml/1,0 mmol) a -10°C e permite-se que a mistura reaccional aqueça gradualmente até à temperatura ambiente. Após agitação durante 18 horas, trata-se a mistura reaccional com ácido clorídrico 1N e extrai-se com diclorometano. Combinam-se as camadas orgânicas e lava-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. Purificação por destilação bolbo-a-bolbo.

Os compostos seguintes são preparados de acordo com o método do Procedimento Geral Ia, como utilizando o material de partida indicado.

(Z)-2-bromo-3-ciclo-hexil-prop-2-enoato de etilo

Aldeído utilizado: ciclo-hexanocarboxaldeído

(Z)-2-bromo-4-metil-pent-2-enoato de etilo

Aldeído utilizado: isobutiraldeído

Procedimento Geral Ib para a preparação de 2-iodoalc-2-enoatos através de reacção de radicais induzida por trietilborano

Os iodetos de alquilo mencionados abaixo foram feitos reagir com propiolato de etilo na presença de trietilborano tal como descrito (Y. Ichinoise et al., Tet. Lett. 1989, 30(24), 3155-3158).

(Z)-3-ciclo-hexil-2-iodopropenoato de etilo,
MS(EI), $M^+=308$,

Reagente utilizado: iodeto de ciclo-hexilo

(Z)-3-ciclopentil-2-iodopropenoato de etilo,
MS(EI), $M^+=294$,

Reagente utilizado: iodeto de ciclopentilo

(Z)-2-iodo-4-metilpent-2-enoato de etilo, MS(EI),
 $M^+=268$,

Reagente utilizado: 2-iodopropano

Procedimento geral IIa para a preparação de intermediários de fórmula III:

Adiciona-se o ácido borónico aromático (1,2 equiv. a halogeneto de vinilo) a uma mistura agitada de halogeneto de vinilo, catalisador de paládio (5% mol) e carbonato de potássio (2,5 equiv.) em tolueno (3 ml/1,0 mmol halogeneto de vinilo) e aquece-se a mistura a 70°C durante 14 horas. Subsequentemente filtra-se a mistura, adiciona-se água e extrai-se com éter MTB. Combinam-se as camadas orgânicas, seca-se com sulfato de sódio e concentra-se sob pressão reduzida.

Procedimento geral IIb para a preparação de intermediários de fórmula III:

Adiciona-se ácido borónico aromático (1,1 equiv. a halogeneto de vinilo) a uma mistura de halogeneto de vinilo (1,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,1 equiv. a halogeneto de vinilo) e solução aquosa de carbonato de sódio 2 M (2 equiv. a halogeneto de vinilo) em tolueno (4 ml/1,0 mmol) e isopropanol (1 ml/1,0 mmol) à temperatura ambiente. Deixa-se a mistura reaccional a aquecer gradualmente a 70°C e agita-se. Após 18 horas, trata-se a mistura reaccional com água e extrai-se com acetato de etilo. Combinam-se as camadas orgânicas e lava-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia rápida eluindo com a mistura indicada de hexanos:acetato de etilo origina o produto.

Procedimento Geral IIIa para oxidação de sulfuretos

Adiciona-se ácido m-cloro-perbenzóico (2,2 equiv.) a tioéter (1,0 mmol) em diclorometano (10 ml/1,0 mmol) à temperatura ambiente e agita-se. Após 1 h trata-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extrai-se com diclorometano. Combinam-se as camadas orgânicas, seca-se com sulfato de magnésio e concentra-se

sob pressão reduzida. Purificação com cromatografia rápida, eluindo com a mistura indicada de hexanos:acetato de etilo origina os produtos.

Procedimento geral IIIb para oxidação de sulfuretos

Adiciona-se uma suspensão de oxone® (2,2 equiv.) em água (6,0 ml/1,0 mmol) a uma solução de tioéter (1,0 mmol) em acetona (10 ml/1,0 mmol). Agita-se durante três h e então adiciona-se água. Extrai-se a mistura resultante com diclorometano. Combinam-se os extractos, lavam-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secam-se com sulfato de magnésio e remove-se o solvente sob vácuo. Aplica-se o resíduo a uma coluna de sílica gel, eluindo com a mistura indicada de hexanos:acetato de etilo para se obter o produto.

Procedimento geral IV para a redução de alcenoatos

Adiciona-se uma solução de hidreto de d-isobutil-alumínio (20% em tolueno, 2,2 equiv. a éster) (2,0 mmol) em THF (15 ml) a -78°C e deixa-se a mistura reaccional a aquecer gradualmente até à temperatura ambiente. Após 2 horas, adiciona-se metanol e concentra-se sob pressão reduzida. Trata-se a mistura reaccional com solução aquosa saturada de sal de Rochelle e acetato de etilo e agita-se. Após 15 minutos, separam-se as fases e extrai-se com

acetato de etilo. Combinam-se as camadas orgânicas, secam-se com sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida para originar os álcoois. Utilização sem purificação no passo seguinte.

Procedimento geral V para a ciclopropanação de álcoois alílicos

Adiciona-se uma solução de dietil-zinco 1,0 M em hexanos (5,0 equiv. a álcool) a álcool (2,0 mmol) em THF (30 ml/1,0 mmol) à temperatura ambiente. Deixa-se a mistura reaccional a aquecer gradualmente até 60°C e adiciona-se lentamente di-iodometano (10,0 equiv. a álcool) e agita-se. Após 18 horas, trata-se a mistura reaccional com ácido clorídrico 1 N e extrai-se com éter dietílico. Combinam-se as camadas orgânicas e lavam-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia rápida, eluindo com a mistura indicada de hexanos:acetato de etilo origina os produtos.

Procedimento Geral VI para a oxidação de Jones de álcoois

Adiciona-se ácido sulfúrico concentrado (1,15 ml) a uma solução de óxido crómio (VI) (1,34 g, 13,4 mmol) em 2 ml de água a 0°C e dilui-se com mais água até o volume total ser de 5 ml. Adiciona-se 2,0 ml desta solução a

álcool (1,0 mmol) em acetona (20,0 ml/1,0 mmol) a 0°C e deixa-se a mistura reaccional a aquecer gradualmente até à temperatura ambiente. Após 2 horas, adiciona-se isopropanol (0,45 ml/1,0 mmol) e agita-se. Após 30 minutos trata-se a mistura reaccional com água e extrai-se com éter dietílico. Combinam-se as camadas orgânicas e lavam-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. Utilização sem mais purificação no passo seguinte.

Procedimento geral VIIa para amidação

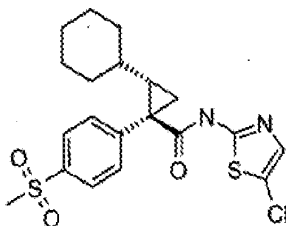
Adiciona-se 2-aminotiazole (1,1 equiv. a ácido) a uma mistura de ácido ciclopropilcarboxílico (1,0 mmol), TBTU (1,1 equiv. a ácido) e trietilamina (2,0 equiv. a ácido) em THF (5 ml/1,0 mmol) à temperatura ambiente e agita-se. Após 18 horas, adiciona-se ácido clorídrico 1N e extrai-se com éter dietílico. Combinam-se as camadas orgânicas e lavam-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia rápida, eluindo com a mistura indicada de hexanos:acetato de etilo origina as amidas.

Procedimento geral VIIb para amidação

Adiciona-se cloreto de oxalilo (1,5 equiv. a

ácido) a dimetilformamida (1,6 equiv. a ácido) THF (8 ml/1,0 mmol) a -20°C , deixa-se a mistura reaccional a aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e agita-se. Após 15 minutos, arrefece-se a -30°C e adiciona-se ácido (1,0 mmol) em THF (8 ml/1,0 mmol), deixa-se a mistura reaccional a aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e agita-se. Após 1 h, arrefece-se a -50°C e adiciona-se uma mistura de 2-aminotiazole (3,2 equiv. a ácido) e trietilamina (3,2 equiv. a ácido) em THF (2,5 ml/1,0 mmol), deixa-se a mistura reaccional a aquecer gradualmente até à temperatura ambiente e agita-se. Após 5 h trata-se a mistura reaccional com ácido clorídrico 1 N e extrai-se com éter dietílico. Combinam-se as camadas orgânicas e lavam-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia rápida, eluindo com a mistura indicada de hexanos:acetato de etilo origina as amidas.

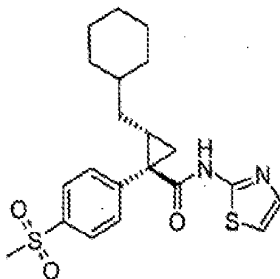
Exemplo 1: (5-clorotiazol-2-il)-amida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



Dissolve-se ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-

metilsulfamoilfenil)-ciclopropanocarboxílico (90 mg, 0,267 mmol) em 2,2 ml de THF, adiciona-se TBTU (94 mg, 0,29 mmol) e trietilamina (0,13 ml, 1,06 mmol) e agita-se durante 10 minutos à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura com acetato de etilo e lava-se com ácido clorídrico 1 N. Separa-se a camada orgânica e lava-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seguido de solução saturada de cloreto de sódio. Filtra-se através de papel de filtro hidrofóbico e remove-se o solvente sob vácuo. Então purifica-se este material através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:TBME para originar o composto do título sob a forma de um sólido amorfo (14,0 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,17-0,34 (m, 1H), 0,81-1,34 (m, 7H), 1,49-1,70 (m, 3H), 1,71-1,79 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,99-8,08 (m, 2H), 8,21-8,34 (bs, 1H). MS (m/e): 439/441 (M+H).

Exemplo 2: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexilmetil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



a: éster etílico do ácido (E)-4-ciclo-hexil-2-(4-metilsulfanilfenil)-but-2-enóico

Adiciona-se terc-butóxido de potássio (4,3 ml, 1,0 M em THF, 4,3 mmol) a uma suspensão de iodeto de (2-ciclo-hexiletil)-trifenilfosfônio (2,15 g, 4,3 mmol) à temperatura ambiente e agita-se a mistura reaccional durante 1 h. Dissolve-se éster etílico do ácido (4-metilsulfanilfenil)-oxoacético (preparado tal como descrito em I. T. Barnish et al. *J. Med. Chem.* 1981, 24, 399-404) em THF e adiciona-se a solução resultante à mistura reaccional. Agita-se à temperatura ambiente durante a noite. Evapora-se o solvente e adiciona-se 15 ml de hexano ao sólido remanescente. Agita-se a 40°C durante 30 minutos, filtra-se e concentra-se o filtrado sob vácuo para originar 1,3 g de material em bruto sob a forma de um óleo amarelo. Purifica-se ainda este material através de cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 98:1 a 90:10 de hexano:acetato de etilo para originar um óleo sem cor (379 mg). MS (m/e): 319 (M+H).

b: (2-Iodo-etil)-ciclo-hexano

Dissolve-se (2-bromo-etil)-ciclo-hexano (10,0 g, 52,3 mmol) em 500 ml de acetona, adiciona-se iodeto de sódio (15,6 g, 104,6 mmol) e faz-se refluxo durante a noite. Filtra-se a mistura reaccional, adiciona-se água ao filtrado e extrai-se com hexano. Secam-se as fases orgânicas com sulfato de sódio e concentra-se até se obter um óleo. Purifica-se ainda esta material por destilação para originar o composto do título (10,6 g). ¹H-RMN(CDCl₃)

δ = 0,83-1,00 (m, 2H), 1,07-1,48 (m, 4H), 1,61-1,80 (m, 7H), 3,16-3,27 (m, 2H).

c: Iodeto de (2-ciclo-hexiletil)-trifenilfosfônio

Dissolve-se (2-iodoetil)-ciclo-hexano (3,0 g, 12,5 mmol) em tolueno, adiciona-se trifenilfosfina (3,1 g, 11,9 mmol) e agita-se a 80°C durante a noite. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e isola-se o produto por filtração sob a forma de um sólido branco (4,75 g). $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ = 0,78-0,96 (m, 2H), 1,01-1,34 (m, 3H), 1,44-1,74 (m, 6H), 1,77-1,89 (m, 2H), 3,56-3,70 (m, 2H), 7,66-7,90 (m, 15H).

d: Éster etílico do ácido (E)-4-ciclo-hexil-2-(4-metanossulfonilfenil)-but-2-enóico

Seguindo o método do exemplo 54d, utilizando éster etílico do ácido (E)-4-ciclo-hexil-2-(4-metilsulfonilfenil)-but-2-enóico (978 mg, 3,07 mmol) dissolvido em metanol 5 h à temperatura ambiente após a adição de oxone® (2,45 g, 3,99 mmol) é originado o composto do título sob a forma de um óleo amarelo (1,02 g). MS (m/e): 351 (M+H).

e: (E)-4-Ciclo-hexil-2-(4-metanossulfonilfenil)-but-2-en-1-ol

Seguindo o método do exemplo 54e, utilizando éster etílico do ácido (E)-4-ciclo-hexil-2-(4-metanossulfo-

nilfenil)-but-2-enóico (956 mg, 2,73 mmol) e 3 h à temperatura ambiente após a adição de DIBAL em tolueno (4,95 ml, 6,0 mmol) dá-se origem ao composto do título sob a forma de um sólido amorfo (666 mg). MS (m/e): 291 ([M-H₂O]+H).

f: (+)-(E)-[2-Ciclo-hexilmetil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol

Seguindo o método do exemplo 54 f, utilizando (E)-4-ciclo-hexil-2-(4-metanossulfonilfenil)-but-2-en-1-ol (666 mg, 2,16 mmol) e 18 h a 60°C após a adição de dietil-zinco em tolueno (7,8 ml, 8,63 mmol) e di-iodometano (1,39 ml, 17,28 mmol) dá-se origem ao composto do título sob a forma de um sólido amorfo (518 mg). MS (m/e): 305 ([M-H₂O]+H).

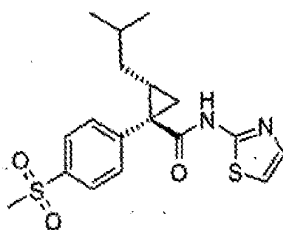
g: Ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexilmetil-1-(4-metanossulfonilfenil)ciclopropanocarboxílico

Seguindo o método do exemplo 54 g, utilizando (+)-(E)-[2-ciclo-hexilmetil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol (518 mg, 1,6 mmol) e 3 h a 0°C após a adição do óxido de crómio (633 mg, 6,33 mmol) dá-se origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (188 mg). MS (m/e): 291 ([M-CO₂]-H).

h: Tiazil-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexilmetil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Dissolve-se ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexilmetil-1-(4-metanossulfonilfenil)ciclopropanocarboxílico (188 mg, 0,56 mmol) em 5 ml de THF, adiciona-se TBTU (197 mg, 0,613 mmol) e trietilamina (0,16 ml, 1,11 mmol) e agita-se durante 10 minutos à temperatura ambiente. Dissolve-se 2-aminotiazole (61,0 mg, 0,61 mmol) em 1,0 ml de THF e adiciona-se a solução resultante à mistura reaccional. Agita-se durante a noite à temperatura ambiente. Evapora-se o solvente sob vácuo e purifica-se o sólido resultante por cromatografia em coluna de sílica gel. Eluindo com um gradiente de 100 de diclorometano a 95:5 de diclorometano:metanol e recristalização subsequente a partir de éter dietílico origina o composto do título sob a forma de cristais brancos (80,0 mg). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) $\delta = 0,15\text{-}0,31$ (m, 1H), $0,73\text{-}0,91$ (m, 2H), $0,97\text{-}1,39$ (m, 6H), $1,52\text{-}1,74$ (m, 6H), $1,90\text{-}2,04$ (m, 1H), $3,20\text{-}3,25$ (s, 3H), $6,91\text{-}6,95$ (m, 1H), $7,17\text{-}7,20$ (m, 1H), $7,35\text{-}7,41$ (m, 2H), $7,63\text{-}7,69$ (m, 2H), $11,43\text{-}11,56$ (m, 1H). MS (m/e): 419 (M+H).

Exemplo 3: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-isobutil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



a: Éster metílico do ácido (E)-5-metil-2-(4-metilsulfanilfenil)-hex-2-enóico

Olefinação de Wittig de brometo de (3-metilbutil)trifenilfosfónio (2,6 g, 6,28 mmol) seguindo o método de 2a dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo sem cor (841 mg). MS (m/e): 279 (M+H).

b: Brometo de (3-metilbutil)-trifenilfosfónio

Reacção de brometo de 3-metilbutil (6,4 g, 42,0 mmol) com trifenilfosfina (10,0 g, 40,0 mmol) seguindo o procedimento de 2c dá origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (2,6 g). MS (m/e): 335 (M+H).

c: Éster etílico do ácido (E)-2-(4-metanossulfonilfenil)-5-metil-hex-2-enóico

Seguindo o método do exemplo 54d, a oxidação do éster metílico do ácido (E)-5-metil-2-(4-metilsulfanilfenil)-hex-2-enóico (840 mg, 3,01 mmol) com oxone® (2,4 g, 3,9 mmol) em metanol dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo amarelo (848 mg). MS (m/e): 311 (M+H).

d: (E)-2-(Metanossulfonilfenil)-5-metil-hex-2-en-1-ol

Redução do éster etílico do ácido (E)-2-isobutil-1-(4-metanossulfonilfenil)-5-metil-hex-2-enóico (840 mg,

2,71 mmol) com DIBAL em tolueno (4,9 ml, 5,95 mmol) seguindo o método do exemplo 54e origina o composto do título sob a forma de um sólido amorfo (615 mg). MS (m/e): 251 ($[M-H_2O]+H$).

e: (+)-(E)-[2-Isobutil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol

Seguindo o método do exemplo 54f, a reação de (E)-2-(metanossulfonilfenil)-5-metil-hex-2-en-1-ol (615 mg, 2,29 mmol), dietil-zinco em tolueno (8,3 ml, 9,16 mmol) e diiodometano (1,5 ml, 18,32 mmol) durante 18 h a 60°C origina o composto do título sob a forma de um sólido amorfo (280 mg). MS (m/e): 265 ($[M-H_2O]+H$).

f: Ácido (+)-(E)-2-isobutil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

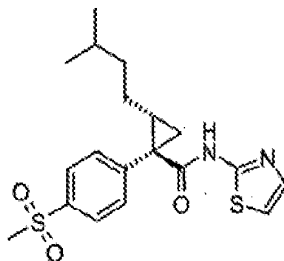
Oxidação de (+)-(E)-[2-isobutil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol (280 mg, 0,99 mmol) com óxido de crómio (399 mg, 3,99 mmol), seguindo o método do exemplo 54g, origina o composto do título sob a forma de um sólido branco (158 mg). MS (m/e): 251 ($[M-CO_2]-H$).

g: Tiaxol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-isobutil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se TBTU (188 mg, 0,58 mmol) e trietilamina (0,15 ml, 1,07 mmol) a uma solução de ácido (+)-

(E)-2-isobutil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropano-carboxílico (158 mg, 0,54 mmol) em 4 ml de THF e agita-se a mistura remanescente durante 5 minutos à temperatura ambiente. Então adiciona-se uma solução de 2-aminotiazole (58,7 mg, 0,58 mmol) em 1,0 ml de THF e agita-se durante a noite à temperatura ambiente. Evapora-se o solvente sob vácuo e purifica-se o sólido resultante por cromatografia em coluna de sílica gel. Eluição com um gradiente de 100% de diclorometano a 5% de metanol em diclorometano e subsequente recristalização a partir de hexano/acetato de etilo dá origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (67 mg). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) $\delta = 0,12\text{-}0,26$ (m, 1H), $0,84\text{-}0,93$ (m, 6H), $1,17\text{-}1,24$ (m, 1H), $1,37\text{-}1,47$ (m, 1H), $1,54\text{-}1,77$ (m, 1H), $1,90\text{-}1,98$ (s, 1H), $2,15\text{-}2,27$ (m, 1H), $3,14\text{-}3,19$ (m, 3H), $6,93\text{-}6,97$ (m, 1H), $7,33\text{-}7,37$ (m, 1H), $7,56\text{-}7,64$ (m, 2H), $8,00\text{-}8,07$ (m, 2H), $8,26\text{-}8,47$ (m, 1H). MS (m/e): 379 (M+H).

Exemplo 4: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-1-(4-metanossulfonilfenil)-2-(3-metilbutil)-ciclopropanocarboxílico



a: Éster etílico do ácido (E)-6-metil-2-(4-metilsulfanilfenil)-hept-2-enóico

Olefinação de Wittig do brometo de (4-metilpentil)-trifenilfosfónio (3,37 g, 7,88 mmol) seguindo o método de 2a dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo sem cor (320 mg). MS (m/e): 293 (M+H).

b: Brometo de (4-metilpentil)-trifenilfosfónio

A reacção de 1-bromo-3,3-dimetilbutano (5 g, 30 mmol) com trifenilfosfina (7,4 g, 28 mmol) seguindo o procedimento 2c dá origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (3,4 g). MS (m/e): 347 (M+H).

c: Éster etílico do ácido (E)-2-(4-metanossulfonilfenil)-6-metil-hept-2-enóico

Seguindo o método do exemplo 54d, a oxidação do éster etílico do ácido 6-metil-2-(4-metilsulfanilfenil)-hept-2-enóico (320 mg, 1,09 mmol) com oxone® (0,87 mg, 1,4 mmol) em metanol origina o composto do título sob a forma de um óleo amarelo (327 mg). MS (m/e): 325 (M+H).

d: (E)-2-(4-metanossulfonilfenil)-6-metil-hept-2-en-1-ol

A redução do éster etílico do ácido (E)-2-(4-metanossulfonilfenil)-6-metil-hept-2-enóico (320 mg, 1,09 mmol) com DIBAL em tolueno (1,98 ml, 2,4 mmol) seguindo o método do exemplo 54e origina o composto do título sob a forma de um sólido amorfo (275 mg). MS (m/e): 283 (M+H).

e: (+)-(E)-[1-(4-metanossulfonilfenil)-2-(3-metilbutil)-ciclopropil]-metanol

Seguindo o método do exemplo 54f, a reacção de (E)-2-(4-metanossulfonilfenil)-5-metil-hex-2-en-1-ol (270 mg, 0,95 mmol), dietil-zinco em tolueno (3,79 ml, 3,8 mmol), e diiodometano (0,61 ml, 7,6 mmol) durante 18 h a 60°C dá-se origem ao composto do título sob a forma de um sólido amorfo (114 mg). MS (m/e): 297 (M+H).

f: Ácido (+)-(E)-1-(4-metanossulfonilfenil)-2-(3-metilbutil)-ciclopropanocarboxílico

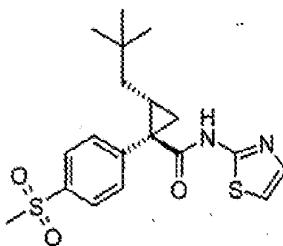
A oxidação de (+)-(E)-[1-(4-metanossulfonilfenil)-2-(3-metilbutil)-ciclopropil]-metanol (110 mg, 0,38 mmol) com óxido de crómio (151 mg, 1,51 mmol), seguindo o método do exemplo 54g, origina o composto do título sob a forma de um sólido branco (109 mg). MS (m/e): 311 (M+H).

g: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-1-(4-metanossulfonilfenil)-2-(3-metilbutil)-ciclopropanocarboxílico

Seguindo o método do exemplo 2h, a reacção do ácido 1-(4-metanossulfonilfenil)-2-(3-metilbutil)-ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,32 mmol) com TBTU (111 mg, 0,35 mmol), trietilamina (0,089 ml, 0,644 mmol) e 2-aminotiazole (35,0 mg, 0,35 mmol) origina o composto do

título sob a forma de cristais brancos (23,0 mg). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) $\delta = 0,64\text{-}0,78$ (m, 6H), $1,10\text{-}1,28$ (m, 4H), $1,29\text{-}1,48$ (m, 2H), $1,53\text{-}1,61$ (m, 1H), $1,83\text{-}1,98$ (m, 1H), $3,21$ (s, 3H), $7,15\text{-}7,24$ (m, 1H), $7,40\text{-}7,48$ (m, 1H), $7,59\text{-}7,69$ (m, 2H), $7,86\text{-}7,95$ (m, 2H), $11,55$ (m, 1H). MS (m/e): 393 (M+H).

Exemplo 5: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-(2,2-dimetilpropil)-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



a: Éster etílico do ácido (E)-5,5-dimetil-2-(4-metilsulfanilfenil)-hex-2-enóico

Adiciona-se bistrimetilsililamida de sódio (4,67 ml, 2,0 M em THF, 9,35 mmol) a uma solução de brometo de (3,3-dimetilbutil)fosfónio (4,00 g, 9,35 mmol) em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ a 0°C . Dissolve-se éster etílico do ácido (4-metilsulfanilfenil)-oxoacético (preparado tal como descrito por I. T. Barnish et al. *J. Med. Chem.* 1981, 24, 399-404) em THF e a solução resultante à mistura reaccional a 78°C . Agita-se à temperatura ambiente durante a noite. Adiciona-se água e extrai-se 3 X com diclorometano, seca-se com sulfato de sódio e concentra-se sob vácuo para originar

2,79 g de material em bruto sob a forma de óleo amarelo. Purifica-se ainda este material através de cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 100% de hexano a 50:50 de hexano:diclorometano para originar um óleo sem cor (700 mg). MS (m/e): 293 (M+H).

b: Brometo de (4-metilpentil)-trifenilfosfônio

Dissolve-se 1-bromo-3,3-dimetilbutano (9,6 g, 58,15 mmol) em tolueno, adiciona-se trifenilfosfina (13,8 g, 55,2 mmol) e agita-se a 80°C durante 4 dias num recipiente em forma de sino e 3 dias num autoclave a 4 bar e 190°C. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e isola-se o produto por cristalização em éter sob a forma de um sólido branco (9,8 g). MS (m/e): 347 (M+H).

c: Éster etílico do ácido (E)-2-(4-metanossulfonilfenil)-5,5-dimetil-hex-2-enóico

Seguindo o método do exemplo 54d, a oxidação do éster etílico do ácido (E)-5,5-dimetil-2-(4-metilsulfanilfenil)-hex-2-enóico (680 mg, 2,34 mmol) com oxone® (1,86 g, 3,0 mmol) em metanol dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo amarelo (720 mg). MS (m/e): 325 (M+H).

d: (E)-2-(Metanossulfonilfenil)-5,5-dimetil-hex-2-en-1-ol

A redução do éster etílico do ácido (E)-2-(4-metanossulfonilfenil)-5,5-dimetil-hex-2-enóico (710 mg, 2,15 mmol) com DIBAL em tolueno (3,85 ml, 4,67 mmol) seguindo o método do exemplo 54e origina o composto do título sob a forma de um sólido amorfo (350 mg). MS (m/e): 283 (M+H).

e: (+)-(E)-[2-(2,2-Dimetilpropil)-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol

Seguindo o método do exemplo 54f, a reação de (E)-2-(metanossulfonilfenil)-5,5-dimetil-hex-2-en-1-ol (340 mg, 1,2 mmol), dietil-zinco em tolueno (4,78 ml, 4,8 mmol) e diiodometano (0,77 ml, 9,6 mmol) durante 18 h a 60°C dá origem ao composto do título sob a forma de um sólido amorfo (236 mg). MS (m/e): 279 ([M-H₂O]+H).

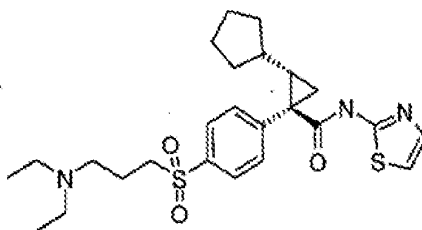
f: Ácido (+)-(E)-[2-(2,2-dimetilpropil)-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

A oxidação do (+)-(E)-[2-(2,2-dimetilpropil)-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol (230 mg, 0,77 mmol) com óxido de crómio (300 mg, 3 mmol), seguindo o método do exemplos 54g, origina o composto do título sob a forma de um sólido branco (155 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ = 0,72-2,10 (m, 14H), 2,93-3,15 (s, 3H), 7,40-7,53 (m, 2H), 7,84-7,97 (m, 2H).

g: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-[2-(2,2-dimetilpropil)-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropano-carboxílico

Seguindo o método do exemplo 2h, a reacção do ácido 2-(2,2-dimetilpropil)-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (150 mg, 0,48 mmol) com TBTU (163 mg, 0,52 mmol), trietilamina (0,132 ml, 0,96 mmol) e 2-aminotiazole (51,0 mg, 0,52 mmol) origina o composto do título sob a forma de cristais brancos (47,0 mg). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ = 0,01-0,12 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 1,31-1,40 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,87-7,93 (m, 2H), 11,44 (m, 1H). MS (m/e): 393 (M+H).

Exemplo 6: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-dietilaminopropano-1-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



a: Éster etílico do ácido (E)-2-[4-(3-benziloxi-propilsulfanil)-fenil]-3-ciclopentilacrílico

Adiciona-se acetato de potássio (1,7 g, 17,3 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']-bi[[1,3,2]diox-

boroanilo] (1,6 g, 6,35 mmol) e aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (424 mg, 0,58 mmol) a uma solução de 1-(3-benziloxipropil-sulfanil)-4-bromobenzeno (1,95 g, 5,77 mmol) em 15 ml de DMF e agita-se durante 1 hora a 80°C. Então adiciona-se éster etílico do ácido (Z)-2-bromo-3-ciclopentilacrílico (2,85 g, 11,54 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (424 mg, 0,58 mmol) e solução de carbonato de sódio (2 M, 14,0 ml, 28,0 mmol) e agita-se a 80°C durante a noite. Adiciona-se 100 ml de acetato de etilo e filtra-se. Lava-se com água e salmoura, filtra-se através de papel de filtro hidrofóbico e concentra-se. Mais purificação através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com diclorometano origina o composto do título sob a forma de um óleo amarelo (4,37 g). MS (m/e): 425 (M+H).

b: Éster etílico do ácido (E)-2-[4-(3-benziloxipropano-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentilacrílico

Seguindo o método do exemplo 54d, a reacção de éster etílico do ácido (E)-2-[4-(3-benziloxipropilsulfanil)-fenil]-3-ciclopentilacrílico (4,51 g, 10,6 mmol) dissolvido em 500 ml de metanol com uma solução de oxone® (8,46 g, 13,8 mmol em 167 ml de água) e 18 h à temperatura ambiente dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo amarelo (2,9 g). MS (m/e): 479 (M+Na).

d: (E)-2-[4-(Benziloxipropano-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentilprop-2-en-1-ol

Seguindo o método do exemplo 54e, a reacção do éster etílico do ácido (E)-2-[4-(3-benziloxipropano-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentilacrilico (2,05 g, 4,48 mmol) com DIBAL em tolueno (9,43 ml, 11,2 mmol) e 1 h à temperatura ambiente dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo (1,45 g). MS (m/e): 415 (M+H).

d: (+)-(E)-{1-[4-(3-Benziloxipropano-1-sulfonil)-fenil]-2-ciclopentilciclopropil}-metanol

Seguindo o método do exemplo 54f, a reacção de (E)-2-[4-(benziloxipropano-1-sulfonil)-fenil]-3-ciclopentilprop-2-en-1-ol (1,45 g, 3,5 mmol) com dietil-zinco em tolueno (9,6 ml, 1,1 M em tolueno, 10,5 mmol) e diiodometano (2,81 g, 10,5 mmol) e 72 h a 60°C origina o composto do título sob a forma de um óleo amarelo (1,42 g). MS (m/e): 451 (M+Na).

e: Ácido (+)-(E)-1-[4-(3-benziloxipropano-1-sulfonil)-fenil]-2-ciclopentilciclopropanocarboxílico

Seguindo o método do exemplo 54g, a reacção de (+)-(E)-{1-[4-(3-benziloxipropano-1-sulfonilo)-fenil]-2-ciclopentilciclopropil}-metanol (1,42 g, 3,3 mmol) com uma solução de óxido de crómio (4,6 ml de uma solução de 1,33 g de óxido de crómio dissolvido em 1,2 ml de ácido sulfúrico

concentrado e diluído com água até um volume total de 5 ml) dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo (960 mg). MS (m/e): 443 (M+H).

f: Ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-hidroxi-propano-1-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

Dissolve-se ácido (+)-(E)-1-[4-(3-benziloxipropano-1-sulfonil)-fenil]-2-ciclopentilciclopropanocarboxílico (950 mg, 2,15 mmol) em 250 ml de metanol, adiciona-se paládio (10% em carbono, 200 mg) e agita-se sob atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente durante 1 hora. Filtra-se e concentra-se para originar o produto em bruto. Mais purificação através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com diclorometano:metanol 99:1 dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo (550 mg). MS (m/e): 353 (M+H).

g: Ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-{4-[3-(tolueno-4-sulfoniloxi)-propano-1-sulfonil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico

Dissolve-se ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-hidroxi-propano-1-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (450 mg, 1,28 mmol) em 100 ml de diclorometano. Arrefece-se a solução até 0°C e adiciona-se piridina (2,1 ml, 35,6 mmol), agita-se durante 15 minutos e então adiciona-se lentamente cloreto de 4-metilbenzenossulfonilo (2,44 g, 12,8 mmol). Agita-se a solução resultante à temperatura

ambiente durante 72 h. Para continuar, adiciona-se diclorometano e lava-se com ácido clorídrico 0,5 N, água e salmoura. Filtra-se a fase orgânica através de papel de filtro hidrofóbico e concentra-se. Purifica-se o material resultante através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 99:1 de diclorometano:etanol para originar 670 mg do composto do título sob a forma de um óleo sem cor. MS (m/e): 505 (M-H).

h: Éster 3-{4-[2-ciclopentil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzenossulfonil}-propílico do ácido (+)-(E)-tolueno-4-sulfónico

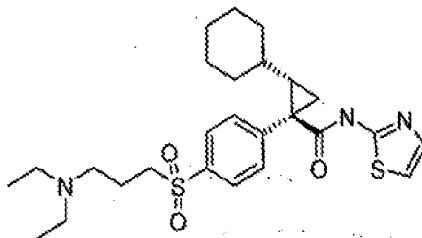
Seguindo o método do exemplo 39g, a reacção de ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-{4-[3-(tolueno-4-sulfonilo-xi)-propano-1-sulfonil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico (120 mg, 0,24 mmol) com TBTU (8,3 mg, 0,26 mmol), 2-aminotiazole (26 mg, 0,26 mmol) e trietilamina (0,06 ml, 0,48 mmol) em 10 ml THF e adicionando TBTU (83 mg, 0,26 mmol), 2-aminotiazole (26 mg, 0,26 mmol) e trietilamina (0,06 ml, 0,48 mmol) após 48 h novamente e 4 h à temperatura ambiente dá-se origem ao composto do título sob a forma de um óleo (40 mg). MS (m/e): 589 (M+H).

i: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-dietilaminopropano-1-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

Dissolve-se o éster 3-{4-[2-ciclopentil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzenossulfonil}-propílico

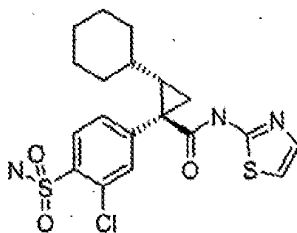
do ácido (+)-(E)-tolueno-4-sulfônico (40 mg, 0,07 mmol) em 10 ml de THF e adiciona-se dietilamina (50 mg, 0,68 mmol). Agita-se à temperatura ambiente durante 72 h e a 55°C durante 24 h. Concentra-se sob vácuo, adiciona-se 10 ml de acetonitrilo, dietilamina (0,04 ml, 0,34 mmol), carbonato de potássio (94 mg, 0,68 mmol) e refluxa-se durante 5 h. Concentra-se sob vácuo, dilui-se com diclorometano e lava-se com água e salmoura. Filtra-se através de papel hidrofóbico e concentra-se. Purifica-se o material remanescente através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 99:1 de diclorometano:metanol (NH₃) para originar 10 mg de um óleo sem cor. Purifica-se ainda mais esta material através de HPLC preparativa (Microsorb™ 60 C18, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de água (+0,1% TFA):acetonitrilo) para originar o composto do título sob a forma de sal do ácido trifluoroacético (4,5 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ = 0,71-0,94 (m, 2H), 1,22-1,50 (m, 14H), 1,76-1,89 (m, 1H), 2,25-2,42 (m, 3H), 3,05-3,44 (m, 8H), 6,98-7,10 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,90-7,99 (m, 2H). MS (m/e): 490 (M+H).

Exemplo 7: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-[4-(3-dietilaminopropano-1-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



Dissolve-se éster 3-{4-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzenossulfonil}-propílico do ácido (+)-(E)-metanossulfônico (50 mg, 0,10 mmol) em 5,0 ml de NMP e adiciona-se dietilamina (139 mg, 1,90 mmol). Agita-se à temperatura ambiente durante 48 h. dilui-se com acetato de etilo e lava-se com salmoura. Filtra-se através de papel de filtro hidrofóbico e concentra-se. Purifica-se o óleo remanescente (270 mg) através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com 99:1 de diclorometano:etanol (NH₃) para originar 12 mg de um óleo sem cor. Purifica-se este material com HPLC preparativa (Microsorb™ 60 C18, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de água (+0,1% TFA):acetonitrilo) para originar o composto do título sob a forma de sal do ácido trifluoroacético (4,5 mg). ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ = 0,12-0,31 (m, 1H), 0,63-0,83 (m, 1H), 0,86-1,23 (m, 10H), 1,39-1,70 (m, 7H), 1,88-2,03 (m, 3H), 3,05-3,16 (m, 6H), 3,38-3,50 (m, 2H), 7,14-7,25 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 1H), 7,62-7,73 (m, 2H), 7,85-7,93 (m, 2H), 9,14-9,33 (br.s, 1H), 11,42-11,64 (br.s, 1H). MS (m/e): 504 (M+H).

Exemplo 8: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-1-(3-cloro-4-sulfamoilfenil)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico



a: (E)-2-cloro-4-(2-ciclo-hexil-1-hidroximetilvinil)-benzenossulfonamida

De acordo com o exemplo 26b, a reacção da 4-bromo-2-clorobenzenossulfonamida (1,0 g, 3,7 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (271 mg, 0,37 mmol), (E)-3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,5 g, 5,5 mmol) e solução aquosa de carbonato de sódio (2 M, 3,60 ml, 7,40 mmol) em 15 ml de DMF a 80°C e purificação através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente de 70:30 a 50:50 de hexano:acetato de etilo dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo (1,34 g). MS (m/e): 312 [(M-H₂O)+H].

b: (+)-(E)-2-Cloro-4-(2-ciclo-hexil-1-hidroximetilciclopropil)-benzenossulfonamida

Adiciona-se uma solução de dietil-zinco em tolueno (1,1 M, 11,0 ml, 12,0 mmol) a uma solução de (+)-(E)-2-cloro-4-(2-ciclo-hexil-1-hidroximetilvinil)-benzenossulfonamida (800 mg, 2,43 mmol) em 1,2-diclorometano (40 ml). Aquece-se a mistura reaccional a 60°C e adiciona-se diiodometano (1,65 ml, 242,0 mmol). Agita-se a mistura reaccional a 60°C durante 48 h. Dilui-se a mistura com diclorometano (100 ml) e lava-se com ácido clorídrico 1 N, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. Seca-se a camada orgânica, filtra-se e concentra-se. Adiciona-se hexano (100 ml), agita-se e filtra-se. Deita-se

fora o filtrado e adiciona-se etanol ao sólido. Filtra-se e concentra-se o filtrado para dar origem ao composto do título em bruto sob a forma de um óleo (850 mg). MS (m/e): 326 [(M-H₂O)+H].

c: Ácido (+)-(E)-1-(3-Cloro-4-sulfamoilfenil)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico

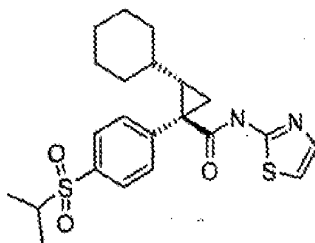
De acordo com o método do exemplo 54g, a reacção de (+)-(E)-2-cloro-4-(2-ciclo-hexil-1-hidroximetilciclopropil)-benzenossulfonamida (850 mg, 2,43 mmol) e 1 h a 0°C após a adição de óxido de crómio (2 ml de uma solução de 1,33 g de óxido de crómio dissolvido em 1,2 ml de ácido sulfúrico concentrado e diluído com água até um volume total de 5 ml) origina o composto do título em bruto sob a forma de um sólido (460 mg). Purifica-se este material adicionando hexano, filtra-se e deita-se fora o filtrado para originar o composto do título (410 mg). MS (m/e): 312 [(M-CO₂)-H].

d: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-1-(3 cloro-4-sulfamoilfenil)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico

De acordo com o exemplo 2h, a reacção do ácido (+)-(E)-1-(3-cloro-4-sulfamoilfenil)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico (310 mg, 0,87 mmol), TBTU (41,6 mg, 1,31 mmol), trietilaminda (0,27 ml, 2,18 mmol) e 2-aminotiazole (131 mg, 1,31 mmol) em 10,0 ml de THF e purificação através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um

gradiente de 100:0 a 98:2 de diclorometano:etanol (NH₃) dá origem ao composto do título em bruto. Purifica-se ainda mais este material através de HPLC preparativa (Microsorb™ 60 C18, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de água (+0,1% TFA):acetonitrilo) para originar o composto do título sob a forma de sal TFA (10 mg). Purifica-se este material através de cromatografia em coluna de sílica gel adicional, eluindo com 98:2 de diclorometano:etanol para dar origem ao composto do título sob a forma do sal de TFA (7,6 mg). ¹H-RMN (d₆-acetona) δ = 0,30-0,47 (m, 1H), 0,76-1,89 (m, 13H), 6,75-6,85 (bs, 1H), 7,04-7,14 (m, 1H), 7,29-7,41 (m, 1H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 8,05-8,13 (m, 1H). MS (m/e): 440 (M+H).

Exemplo 9: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-ciclo-hexil-1-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropano-carboxílico



a: 1-Bromo-4-isopropilsulfanilbenzeno

Dissolve-se 4-bromobenzenotiol (2,6 g, 13,2 mmol) em 150 ml de acetona, adiciona-se carbonato de potássio (2,0 g, 14,5 mmol) e 2-bromopropano (1,8 g, 14,5 mmol) e agita-se durante 2 dias à temperatura ambiente. Evapora-se o solvente sob vácuo, adiciona-se água e extrai-se com

diclorometano. Filtra-se através de papel de filtro hidrofóbico e concentra-se. Purifica-se o material resultante através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com hexano:acetato de etilo 98:2 para originar o composto do título sob a forma de um óleo amarelo (2,06 g). MS (m/e): 231 [^{79}Br M], 233 [^{81}Br M].

b: Éster etílico do ácido (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-isopropilsulfanilfenil)-acrílico

Adiciona-se acetato de potássio (2,5 g, 26 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolano] (2,42 g, 9,52 mmol) e aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (629 mg, 0,86 mmol) a uma solução de 1-bromo-4-isopropilsulfanilbenzeno (2,0 g, 8,65 mmol) em 30 ml de DMF e agita-se durante 2 horas a 80°C. Então adiciona-se éster etílico do ácido (Z)-2-bromo-3-ciclo-hexilacrílico (4,5 g, 17,3 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (629 mg, 0,86 mmol) e solução de carbonato de sódio (2 M, 21,0 ml, 42,0 mmol) e agita-se a 80°C durante a noite. Adiciona-se 100 ml de acetato de etilo e filtra-se. Lava-se com água e salmoura, filtra-se através de papel de filtro hidrofóbico e concentra-se. Mais purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente de 100:0 a 98:2 de hexano:acetato de etilo dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo amarelo (1,25 g). MS (m/e): 333 (M+H).

c: Éster etílico do ácido (E)-3-ciclo-hexil-2-[4-

(propano-2-sulfonil)-fenil]-acrílico

Seguindo o método do exemplo 54d, a oxidação do éster etílico do ácido (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-isopropilsulfonilfenil)-acrílico (1,25 g, 3,76 mmol) com oxone® (2,77 g, 4,51 mmol) em metanol origina o composto do título sob a forma de um óleo amarelo (848 mg). MS (m/e): 365 (M+H).

d: (E)-3-Ciclo-hexil-2-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-prop-2-en-1-ol

Seguindo o método do exemplo 54e, a reação de ester etílico do ácido (E)-3-ciclo-hexil-2-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-acrílico (930 mg, 2,55 mmol) e DIBAL em tolueno (1 M, 6,38 ml, 6,38 mmol) dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo (4,96 g). MS (m/e): 323 (M+H).

e: (+)-(E)-{2-Ciclo-hexil-1-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil].ciclopropil}-metanol

Seguindo o método do exemplo 54f, a reação de (E)-3-ciclo-hexil-2-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-prop-2-en-1-ol (740 mg, 2,3 mmol) com dietil-zinco em tolueno (10 ml, 1,1 M, 11,5 mmol) e diiodometano (6,16 g, 23 mmol) e 18 h a 60°C dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo sem cor (450 mg). MS (m/e): 337 (M+H).

f: Ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-[4-(propano-2-

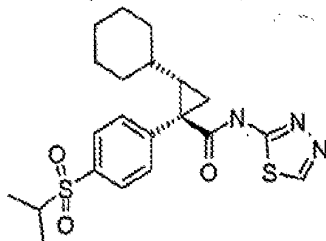
sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

Seguindo o método do exemplo 54g, a reacção de (+)-(E)-{2-ciclo-hexil-1-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropil}-metanol (450 mg, 1,34 mmol) com uma solução de óxido de crómio (1,5 ml de uma solução de 1,33 g de óxido de crómio dissolvido em 1,2 ml de ácido sulfúrico concentrado e diluído com água até um volume total de 5 ml) dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo sem cor (210 mg). MS (m/e): 351 (M+H).

g: Taizol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

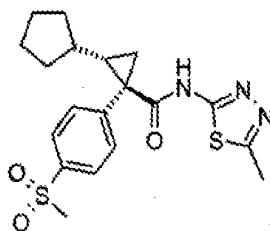
segundo o método do exemplo 39g, a reacção do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (30 mg, 0,086 mmol) com TBTU (3,3 mg, 0,01 mmol), 2-aminotiazole (10 mg, 0,10 mmol) e trietilamina (0,021 ml, 0,17 mmol) em 5 ml de THF dá origem ao composto do título em bruto. Purifica-se ainda este material através de HPLC preparativa (MicrosorbTM 60 C18, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de água (+0,1% TFA):acetonitrilo) para originar o composto do título sob a forma de sal do ácido trifluoroacético (3,43 mg). ¹H-RMN (d₆-acetona) δ = 0,25-0,40 (m, 1H), 0,73-1,83 (m, 18H), 2,00-2,14 (m, 1H), 3,25-3,39 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 7,88-7,97 (m, 2H). MS (m/e): 433 (M+H).

Exemplo 10: [1,3,4]-Tiadiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



Seguindo o método do exemplo 39g, a reação do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-[4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (75 mg, 0,21 mmol) com TBTU (81 mg, 0,26 mmol), [1,3,4]-tiadiazol-2-ilamina (26 mg, 0,26 mmol) e trietilamina (0,052 ml, 0,43 mmol) em 10 ml de THF a 50°C dá origem ao composto do título (42,2 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ = 0,15-0,32 (m, 1H), 0,80-1,82 (m, 18H), 2,02-2,14 (m, 1H), 3,21-3,36 (m, 1H), 7,59-7,69 (m, 2H), 7,94-8,03 (m, 2H), 8,70-8,78 (bs, 1H), 8,80 (s, 1H). MS (m/e): 434 (M+H).

Exemplo 11: (5-Metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-amida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



a: Ciclopentanocarbaldeído

Dissolve-se ciclopentilmetanol (100 g, 1 mol) em diclorometano (0,5 ml) e adiciona-se a uma suspensão de cloroformato de piridínio (270 g, 1,25 mol) e celite® (250 g) em diclorometano (1,5 l) e agita-se à temperatura ambiente durante 16 horas. Adiciona-se éter dietílico (2 l) e filtra-se a mistura através de um tampão de sílica gel. Evapora-se até à secura para originar o produto do título sob a forma de um óleo, contendo solvente residual (103 g). GC-MS (m/e): 98 (M+).

b: Éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentilacrílico

Seguindo o método do exemplo 54a, a reacção de trietilfosfinoacetato (196 g, 870 mmol) com hidreto de sódio lavado com hexano (60% em óleo mineral, 35 g, 870 mmol) em THF (1200 ml) e ciclopentanocarbaldeído (86 g, 870 mmol) em THF (300 ml dá origem ao produto do título sob a forma de um óleo (59,1 g). MS (m/e): 169,1 (M+H).

c: Éster etílico do ácido (Z)-2-bromo-3-ciclopentilacrílico

Seguindo o método do exemplo 54b, a reacção do éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentilacrílico (87 g, 520 mmol) com bromo (29,3 ml, 572 mmol) e trietilamina (90 ml, 650 mmol) dá origem ao produto do título sob a forma de um óleo (83,5 g). GC-MS (m/e): 247 (M+).

d: Éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metilsulfanilfenil)-acrílico

Seguindo o método do exemplo 54c, a reacção do éster etílico do ácido (Z)-2-bromo-3-ciclopentilacrílico (56,8 g, 229 mmol) com ácido 4-(metiltio)benzenoborónico (46,3 g, 276 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (10,4 g, 3% mol) numa mistura de tolueno (1600 ml), etanol (421 ml) e solução aquosa de carbonato de sódio 2 M (420 ml) dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo (56,9 g). MS (m/e): 291,2 (M+H).

e: Éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanossulfonilfenil)-acrílico

Adiciona-se uma suspensão de oxone® (113 g, 183 mmol) em água (600 ml) a uma solução do éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metilsulfanilfenil)-acrílico (24,2 g, 83 mmol) em acetona (600 ml). Agita-se durante a noite e então adiciona-se água (500 ml). Extrai-se a mistura resultante com diclorometano (2 x 500 ml). Combinam-se os extractos, lava-se com salmoura (2 x 500 ml), seca-se com sulfato de magnésio e remove-se o solvente sob vácuo para originar o composto do título sob a forma de um sólido esbranquiçado (25,8 g). MS (m/e): 323,4 (M+H).

f: (E)-3-Ciclopentil-2-(4-metanossulfonilfenil)-prop-2-en-1-ol

Seguindo o método do exemplo 54e, a reacção de DIBAL em tolueno (268 ml, 1,5 M, 402 mmol) com éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanossulfonilfenil)-acrílico (51,8 g, 160 mmol) dá origem ao composto do título sob a forma de um sólido (45 g). MS (m/e): 303,4 (M+Na).

g: (+)-(E)-[2-Ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol

Seguindo o método do exemplo 54f, a reacção de dietil-zinco em hexanos (453 ml, 1,0 M, 453 mmol) com (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanossulfonilfenil)-prop-2-en-1-ol (33,3 g, 113 mmol) em tolueno (1500 ml) e diiodometano (242 g, 906 mmol) dá origem ao composto do título (61 g). MS (m/e): 317,4 (M+Na).

h: Ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se ácido sulfúrico concentrado (32 ml) a uma solução arrefecida com gelo de óxido de crómio (37,4 g, 374 mmol) em água (40 ml) e então dilui-se a solução resultante com água até um volume total de 140 ml. Adiciona-se esta solução gota a gota a uma solução de (+)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol (20 g, 68 mmol) em acetona (400 ml) a 0°C. Após a mistura reaccional ter sido agitada durante 2 h, adicionou-se cuidadosamente isopropanol (15 ml) e agitou-se durante

15 minutos. Adicionou-se água (1000 ml) e éter (500 ml). Separam-se as duas fases resultantes e extrai-se a camada aquosa com éter (2 x 500 ml). Combinam-se a camada orgânica e os extractos e seca-se com sulfato de magnésio. Filtra-se e concentra-se o filtrado. Dissolve-se em clorofórmio (500 ml) e extrai-se em hidróxido de sódio 2M. A camada aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 2 M e extraiu-se para clorofórmio. Os extractos orgânicos combinados foram secos com sulfato de magnésio e filtrados. O filtrado foi concentrado para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido amarelo (15,4 g). MS (m/e): 307 (M-H).

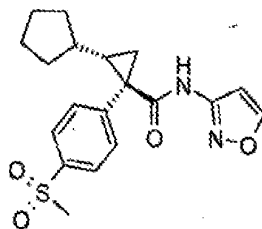
i: Cloreto de (+)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarbonilo

Suspende-se ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (1,234 g, 4 mmol) em SOCl_2 (10 ml). Agita-se durante a noite à temperatura ambiente, e então evapora-se in vacuo. Redissolve-se o resíduo em éter e evapora-se, repete-se duas vezes para obter o composto do título sob a forma de um óleo esbranquiçado (1,32 g, quant.): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,78-0,94$ (m, 1H), 1,29-1,79 (m, 9H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,90-7,98 (m, 2H).

j: (5-Metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-amida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se cloreto de (+)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarbonilo (54,3 mg, 0,166 mmol), dissolvido em 0,5 ml de THF) gota a gota a uma solução agitada de 5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilamina (11,5 mg, 0,10 mmol) e diisopropiletilamina (0,175 ml, 1 mmol) em 0,5 ml de THF/DMF (4:1). Agita-se durante a noite à temperatura ambiente. Adiciona-se DETA-resina (0,1 g, carregando 7,44 mmol N/g; Polymer Laboratories) e agita-se durante a noite à temperatura ambiente. Filtra-se, lava-se a resina com diclorometano e evaporam-se os filtrados combinados. Purifica-se o material em bruto por HPLC de fase inversa (X Terra MS C18 eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de água (+0,1% TFA): acetonitrilo) para obter o composto do título (14,2 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,75-0,93$ (m, 1H), 1,21-1,73 (m, 9H), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 7,59-7,71 (m, 2H), 7,98-8,10 (m, 2H). MS (m/e): 406,1 (M+H).

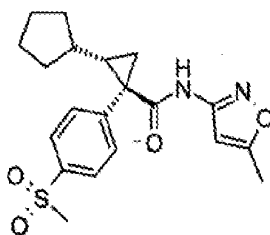
Exemplo 12: Isoxazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarbóxico



Utilizando o método do Exemplo 11j utilizando cloreto de (+)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarbonilo (54,3 mg, 0,166 mmol; dissolvido em

0,5 ml de THF) e isoxazol-3-ilamina (7,4 ml, 0,10 mmol) e diisopropiletilamina (0,175 ml, 1 mmol) em 0,5 ml de THF dá-se origem ao composto do título (17,8 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,72-0,89 (m, 1H), 1,21-1,29 (m, 1H), 1,30-1,53 (m, 4H), 1,54-1,73 (m, 4H), 1,73-1,81 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 3H), 7,98-8,06 (m, 2H), 8,26 (s, 1H). MS (m/e): 375,1 (M+H).

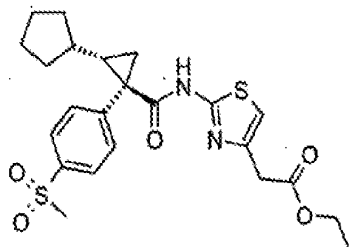
Exemplo 13: (5-Metil-isoxazol-3-il)-amida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



Utilizando o método do Exemplo 11j, utilizando cloreto de (+)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarbonilo (54,3 mg, 0,166 mmol), dissolvido em 0,5 ml de THF) e 5-metil-isoxazol-3-ilamina (9,7 mg, 0,10 mmol) e diisopropiletilamina (0,175 ml, 1 mmol) em 0,5 ml de THF dá origem ao composto do título (16 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,71-0,91 (m, 1H), 1,20-1,28 (m, 1H), 1,31-1,53 (m, 4H), 1,55-1,78 (m, 5H), 2,03-2,15 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 7,56-7,66 (m, 3H), 7,98-8,05 (m, 2H). MS (m/e): 389,1 (M+H).

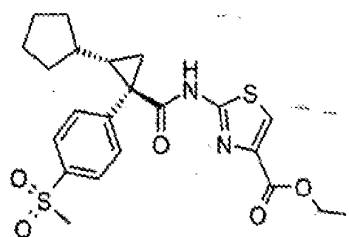
Exemplo 14: Éster etílico do ácido (+)-(E)-(2-

**{{[2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocar-
bonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético**



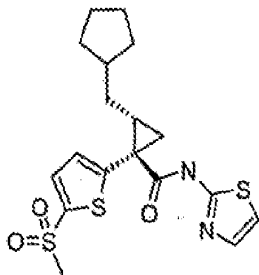
Utilizando o método do Exemplo 11j utilizando cloreto de (+)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarbonilo (54,3 mg, 0,166 mmol, dissolvido em 0,5 ml de THF) e éster etílico do ácido (2-aminotiazol-4-il)-acético (21,5 mg, 0,12 mmol) e diisopropiletilamina (0,175 ml, 1 mmol) em 0,5 ml de THF dá origem ao composto do título sob a forma de sal trifluoroacetato (7,3 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 0,71-0,93 (m, 1H), 1,22-1,53 (m, 8H), 1,54-1,73 (m, 4H), 1,77-1,83 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,97-8,05 (m, 2H). MS (m/e): 477,1 (M+H).

**Exemplo 15: Éster etílico do ácido (+)-(E)-2-
{{[2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocar-
bonil]-amino}-tiazole-4-carboxílico**



Utilizando o método do Exemplo 11j utilizando cloreto de (+)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarbonilo (54,3 mg, 0,166 mmol, dissolvido em 0,5 ml de THF) e éster etílico do ácido 2-amino-tiazole-4-carboxílico (15,7 mg, 0,09 mmol) e diisopropiletilamina (0,175 ml, 1 mmol) em 0,5 ml de THF dá-se origem ao composto do título (6,5 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,73-0,90$ (m, 1H), 1,28-1,51 (m, 8H), 1,53-1,73 (m, 4H), 1,80-1,87 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 4,37 (q, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,01-8,06 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). MS (m/e): 463,0 (M+H).

Exemplo 16: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentilmetil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico



a: Brometo de (2-ciclopentiletil)-trifenil-fosfônio

Dissolve-se (2-bromoetil)-ciclopentano (15,25 g, 86,1 mmol) que foi preparado de acordo com *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 9, 2391-2398, em tolueno, adiciona-se trifenilfosfina (22,58 g, 86,1 mmol) e agita-se a 110°C durante 48 h. Arrefece-se a mistura reaccional à tempe-

ratura ambiente, concentra-se e cristaliza-se o produto a partir de éter dietílico para originar 31,47 g de produto. MS (m/e): 359,0 (M+H).

b: Éster etílico do ácido (5-metilsulfaniltiofen-2-il)-oxoacético

Adiciona-se cloreto de etiloxalilo (15,4 g, 112,9 mmol) a uma suspensão de cloreto de alumínio (17,34 g, 130,1 mmol) em 1,2-dicloroetano a 0°C e agita-se durante 20 min após adição. Adiciona-se uma solução de 2-metiltiofeneno (14 g, 107,5 mmol) em 1,2 dicloroetano e faz-se permanecer a temperatura reaccional a 0°C. Após a adição deixa-se a mistura reaccional a aquecer até à temperatura ambiente e agita-se durante a noite. Monitoriza-se o fim da reacção por LCMS. Deita-se a mistura reaccional em gelo/água, extrai-se a camada aquosa com diclorometano, secam-se as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio e removem-se os solventes em vácuo para originar 22,9 mg do produto em bruto. Purifica-se ainda este material por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 100:0 a 70:30 de hexano:acetato de etilo para originar 13,9 g de uma mistura de éster etílico do ácido (5-metilsulfaniltiofen-2-il)-oxoacético e éster etílico do ácido (3-metilsulfaniltiofen-2-il)-oxoacético. MS (m/e): 231,0 (M+H).

c: Éster etílico do ácido (Z)-4-ciclopentil-2-(5-metilsulfaniltiofen-2-il)-but-2-enóico

Adiciona-se terc-butóxido de potássio (4,34 ml, 1,0 M em THF, 4,34 mmol) a uma mistura de brometo de (2-ciclopentiletil)-trifenilfosfónio (1,91 g, 3,34 mmol) em THF à temperatura ambiente gota a gota e agita-se durante 3 ho. Adiciona-se uma solução de éster etílico do ácido (Z)-(5-metilsulfaniltiofen-2-il)-oxoacético (1,0, 4,34 mmol) em THF (4 ml) e agita-se durante 16 h. Concentra-se a mistura reaccional, adiciona-se água e extrai-se com diclorometano. Lavam-se as camadas orgânicas combinadas com solução saturada de cloreto de sódio e seca-se com sulfato de sódio. Remove-se o solvente e purifica-se o produto em bruto através de cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 100:0 a 85:15 de hexano:acetato de etilo para se obter 804 mg de produto purificado. MS (m/e): 311,0 (M+H).

d: Éster etílico do ácido (Z)-4-ciclopentil-2-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-but-2-enóico

Adiciona-se uma suspensão de oxone® (2,07 g, 3,37 mmol) em água (10 ml) a uma solução de éster etílico do ácido (Z)-4-ciclopentil-2-(5-metilsulfaniltiofen-2-il)-but-2-enóico (804 mg, 2,59 mmol) em metanol (15 ml). Agita-se durante 1 h, e monitoriza-se o fim da reacção por LCMS. Filtra-se a mistura reaccional, concentra-se o filtrado e extrai-se o resíduo com diclorometano. Combinam-se os extractos, lavam-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secam-se com sulfato de sódio e remove-se o solvente sob vácuo para originar 939 mg do produto. MS

(m/e): 343,0 (M+H).

e: (Z)-4-Ciclopentil-2-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-but-en-1-ol

Adiciona-se uma solução de DIBAL (5,41 ml, 1,2 M em tolueno, 6,48 mmol) gota a gota, ao longo de uma hora, a uma solução de éster etílico do ácido (Z)-4-ciclopentil-2-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-but-2-enóico (939 mg, max. 2,59 mmol) em THF (5 ml) a -78°C. Deixa-se então a mistura reaccional a aquecer lentamente até à temperatura ambiente e agita-se durante 18 h. Adiciona-se metanol (1,5 ml) a -78°C e deixa-se a mistura reaccional a aquecer até à temperatura ambiente. A repartição do resíduo entre acetato de etilo (15 ml) e tartarato de sódio potássio (15 ml). Então extrai-se a camada aquosa com acetato de etilo. Combinam-se as camadas orgânicas, lavam-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secam-se com sulfato de sódio e remove-se o solvente sob vácuo para originar 812 mg de produto em bruto. MS (m/e): 323,0 (M+Na).

f: (+)-(Z)-[2-Ciclopentilmetil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropil]-metanol

Adiciona-se uma solução de dietil-zinco (11,8 ml, 1,1 M, 12,95 mmol) a uma solução de (Z)-4-ciclopentil-2-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-but-en-1-ol (812 mg, max 2,59 mmol), em tolueno (40 ml). Aquece-se a mistura reaccional a 60°C e adiciona-se diiodometano (2,09 ml, 25,9 mmol) ao

longo de 2 h. Então agita-se a mistura reaccional a 60°C durante 16 h. Trata-se a mistura com ácido clorídrico 1,0 M. Lava-se a camada orgânica com NaHCO₃ saturado e Na₂SO₃ saturado, seca-se com sulfato de sódio e removem-se os solventes sob vácuo para se obter 1,27 g de produto bruto. Purifica-se por cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 8:1 a 4:6 de hexano:acetato de etilo. Foi obtido 234 mg do composto do título: MS (m/e): 337,0 (M+Na).

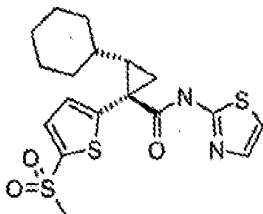
g: Ácido (+)-(Z)-[2-Ciclopentilmetil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se ácido sulfúrico concentrado (268 µl) a óxido de crómio (297 mg, 2,97 mmol) e então dilui-se com água até um volume total de 1,12 ml. Adiciona-se esta solução gota a gota a uma solução de (+)-(Z)-[2-ciclopentilmetil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropil]-metanol (234 mg, 0,744 mmol) em acetona a 0°C. Após a mistura reaccional ter sido agitada durante duas h, adiciona-se cuidadosamente NaHCO₃. Filtra-se a mistura e lava-se com acetato de etilo e água. Acidifica-se a fase aquosa com ácido clorídrico 1,0 M e extrai-se com acetato de etilo. Combinam-se as camadas orgânicas e lavam-se com solução saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de sódio e remove-se o solvente sob vácuo para originar 282 mg do produto em bruto. MS (m/e): 329,0 (M+H).

h: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopent-

tilmetil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se 2-aminotiazole (208 mg, 2,08 mmol), TBTU (668 mg, 2,08 mmol) e trietilamina (627 μ l, 4,46 mmol) a uma solução de ácido (+)-(Z)-[2-ciclopropiltimetil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico (282 mg, max. 0,744 mmol), em THF. Agita-se a solução durante sete h, e então concentra-se sob vácuo. Redissolve-se o resíduo em acetato de etilo (100 ml) e lava-se a solução resultante com ácido cítrico saturado e NaHCO₃ saturado. Seca-se a camada orgânica com sulfato de sódio e remove-se o solvente sob vácuo. Purifica-se o produto em bruto por cromatografia em sílica gel para se obter 64,6 mg do composto do título: ¹H-RMN (CDCl₃) δ = 0,60-0,73 (m, 1H), 1,0-1,15 (m, 2H), 1,22-1,35 (m, 2H), 1,45-1,70 (m, 5H), 1,72-1,85 (m, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 6,97 (mc, 1H), 7,39 (mc, 1H), 7,70 (mc, 1H), 8,86 (bs, 1H). MS (m/e): 411,0 (M+H).

Exemplo 17: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclo-hexil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico

a: (+)-(Z)-3-Ciclo-hexil-2-(5-metanossulfoniltio-

fen-2-il)-prop-2-en-1-ol

Adiciona-se 2-bromo-5-metanossulfoniltiofeno (2,26 g, 9,39 mmol), fluoreto de céσιο (2,85 g, 18,78 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio (0) (543 mg, 0,47 mmol) a uma solução de 3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (2,5 g, 9,39 mmol) em dioxano (50 ml). Agita-se a 80°C durante 24 h, monitoriza-se o fim da reacção por LCMS. Trata-se a mistura reaccional com água e extrai-se com diclorometano. Secam-se as camadas orgânicas com sulfato de sódio e removem-se os solventes sob vácuo para obter 4,85 g de produto em bruto. Purifica-se por cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 10:0 a 7:3 de hexano:acetato de etilo. 690 mg de produto isolado era (Z)-3-ciclo-hexil-2-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-propenal. MS (m/e): 299,0 (M+H). Adiciona-se uma solução de (Z)-3-ciclo-hexil-2-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-propenal (690 mg, 2,31 mmol) em metanol (2 ml) a uma suspensão de NaBH₄ em metanol (3 ml) a 0°C e agita-se durante 1 h, monitoriza-se o fim da reacção por LCMS. Dilui-se a mistura reaccional com água, extrai-se com acetato de etilo, lavam-se as camadas orgânicas com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de sódio e remove-se o solvente sob vácuo para se obter 704 mg de produto em bruto. MS (m/e): 301,0 (M+H).

b: (+)-(Z)-[2-Ciclo-hexil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropil]-metanol

De acordo com o método 16f, foi utilizado (+)-
(Z)-3-ciclo-hexil-2-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-prop-2-
en-1-ol (704 mg, 2,34 mmol), dietil-zinco (10,6 ml, 1,1 M,
11,7 mmol) e diiodometano (1,89 ml, 23,4 mmol) para dar
origem a 146 mg de composto purificado. MS (m/e): 337,0
(M+Na).

**c: Ácido (+)-Z-2-ciclo-hexil-1-(5-metanossulfo-
niltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico**

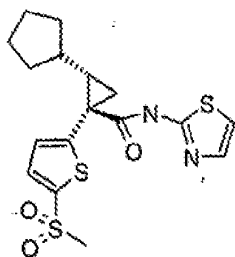
De acordo com o método 16g, foi utilizado (+)-
(Z)-[2-ciclo-hexil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclo-
propil]-metanol (146 mg, 0,464 mmol) e reagente de Jones
(698 μ l, 4,64 mmol) para dar origem a 167 mg de produto em
bruto. MS (m/e): 329,0 (M+H).

**d: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-Z-2-ciclo-
hexil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocar-
boxílico**

De acordo com o método 16h foi utilizado ácido
(+)-Z-2-ciclo-hexil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-
ciclopropanocarboxílico (167 mg, max. 0,464 mmol), 2-
aminotiazole (143 mg, 1,43 mmol), TBTU (459 mg, 1,43 mmol)
e trietilamina (310 μ l, 3,06 mmol) para dar origem a 60 mg
de produto purificado: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,45-0,60 (m,
1H), 0,8-0,9 (m, 1H), 1,1-1,35 (m, 3H), 1,55-1,75 (m, 6H),
1,76-1,88 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,02-2,16 (m, 1H),
3,26 (s, 3H), 6,97 (mc, 1H), 7,20 (mc, 1H), 7,39 (mc, 1H),

7,71 (mc, 1H). MS (m/e): 411,0 (M+H).

Exemplo 18: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropano-carboxílico



~

a: (Z)-2-Ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-prop-2-en-1-ol

De acordo com o método 17a foi utilizado 2-bromo-5-metanossulfoniltiofeno (593 mg, 2,46 mmol), fluoreto de céσιο (747 mg, 4,92 mmol), tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio(0) (142 mg, 0,123 mmol) e 3-ciclopentil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (60 g, 2,46 mmol) para dar origem a 395 mg de composto purificado. MS (m/e): 309,0 (M+Na).

b: (+)-(Z)-[2-Ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropil]-metanol

De acordo com o método 16f foi utilizado (Z)-3-ciclopentil-2-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-prop-2-en-1-ol (395 mg, 1,38 mmol), dietil-zinco (6,0 ml, 1,0 M, 6,90 mmol) e diiodometano (1,11 ml, 13,80 mmol) para dar origem

a 242 mg de composto purificado. MS (m/e): 323,0 (M+Na).

c: Ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o método 16 g foi utilizado (+)-(Z)-[2-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropil]-metanol (242 mg, 0,805 mmol) e reagente de Jones (1,20 ml, 3,22 mmol) para dar origem a 554 mg de produto em bruto. MS (m/e): 315,0 (M+H).

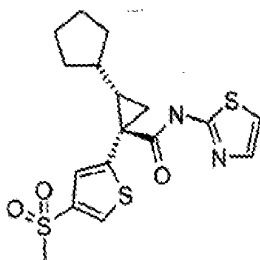
d: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o método 16h, foi utilizado ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico (350 mg, 0,805 mmol), 2-aminotiazole (156 mg, 1,56 mmol), TBTU (501 mg, 1,56 mmol) e trietilamina (470 μ l, 3,34 mmol) para originar 152 mg da mistura racémica: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 1,01-1,16 (m, 1H), 1,33-1,48 (m, 4H), 1,54-1,60 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 3H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 6,98 (mc, 1H), 7,20 (mc, 1H), 7,40 (mc, 1H), 7,70 (mc, 1H), 8,81 (bs, 1H). MS (m/e): 397,0 (M+H).

Exemplo 19: Tiazol-2-ilamida do ácido (Z)-2-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico

A tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico pode ser separada nos seus enantiómeros através de cromatografia numa coluna quiral AD, eluindo com etanol. Sob as condições dadas, o primeiro enantiómero a ser eluído é o enantiómero 1.

Exemplo 20: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico



a: 2-Bromo-4-metanossulfoniltiofeno

De acordo com o método 16d foi utilizado 2-bromo-4-metilsulfaniltiofeno (1,11g, 5,33 mmol) que foi preparado de acordo com *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1995, 5, 537-540 e oxone® (4,1 g, 6,66 mmol) para dar origem a 1,17 g do produto. MS (m/e): 241,0/243,0 (M+H).

b: (Z)-3-Ciclopentil-2-(4-metanossulfoniltiofen-2-il)-prop-2-en-1-ol

Adiciona-se 2-bromo-4-metanossulfoniltiofeno (241 mg, 1,0 mmol), fluoreto de céσιο (304 mg, 2,0 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio(0) (58 mg, 0,05 mmol) a

uma solução de 3-ciclopentil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (252 mg, 1,0 mmol) em THF. Agita-se a 50°C durante 24 h, monitoriza-se o final da reacção por LCMS. Trata-se a mistura reaccional com água e extrai-se com acetato de etilo. Secam-se as camadas orgânicas com sulfato de sódio e removem-se os solventes sob vácuo para se obter 405 mg de produto em bruto. Purifica-se por cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 9;1 a 1:1 de hexano acetato de etilo para se obter 118 mg de produto purificado. MS (m/e): 309,0 (M+Na).

c: (+)-(Z)-[2-Ciclopentil-1-(4-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropil]-metanol

De acordo com o método 16f utilizou-se (Z)-3-ciclopentil-2-(4-metanossulfoniltiofen-2-il)-prop-2-en-1-ol (118 mg, 0,41 mmol), dietil-zinco (2,1 ml, 1,0 M, 2,1 mmol) e diiodometano (338 µl, 4,1 mmol) para originar 48 mg de composto purificado. MS (m/e): 323,0 (M+Na).

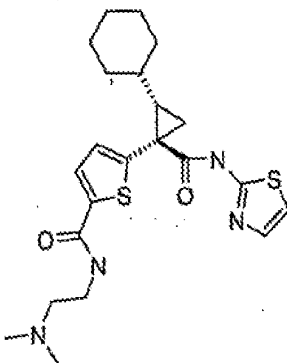
d: Ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o método 16g foi utilizado (+)-(Z)-[2-ciclopentil-1-(4-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropil]-metanol (48 mg, 0,16 mmol) e reagente de Jones (240 µl, 0,64 mmol) para originar 35 mg de produto em bruto. MS (m/e): 315,0 (M+H).

e: Tiazil-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o método 16h, foi utilizado ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico (25 mg, máx. 0,08 mmol), 2-aminotiazole (22 mg, 0,224 mmol), TBTU (72 g, 0,224 mmol) e trietilamina (67 μ l, 0,48 mmol) para dar origem a 3,8 mg de produto purificado: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 1,02-1,17 (m, 1H), 1,32-1,55 (m, 6H), 1,6-1,72 (m, 2H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,91-1,97 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 6,97 (mc, 1H), 7,39 (mc, 1H), 7,44 (mc, 1H), 8,12 (mc, 1H), 8,90 (bs, 1H). MS (m/e): 397,0 (M+H).

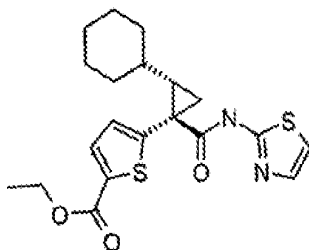
Exemplo 21: (2-Dimetilaminoetil)-amida do ácido (+)-(Z)-5-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-tiofeno-2-carboxílico



Mistura-se ácido (+)-(Z)-5-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-tiofeno-2-carboxílico (33 mg, 0,09 mmol), HATU (13,1 mg, 0,10 mmol) e resina OPL-EDC

(181 mg, 1,53 mmol/g, 0,28) com diclorometano (1 ml) e agita-se num agitador orbital durante 30 min. Adiciona-se 1-amino-2-dietilaminoetano (7,7 mg, 0,09 mmol) e agita-se durante 1,5 h. Adiciona-se resina PL-EDA (56,2 mg, 6,64 mmol/g, 4,26 mmol) e agita-se durante 16 h. Filtra-se a mistura reaccional e remove-se o solvente e purifica-se o material remanescente através de cromatografia em sílica gel para se obter 4,31 mg de produto. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,75-1,75 (m, 14H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 6,92 (mc, 1H), 7,08 (mc, 1H), 7,35 (mc, 1H), 7,60 (mc, 1H). MS (m/e): 447,0 (M+H).

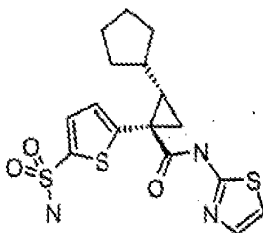
Exemplo 22: Éster etílico do ácido (+)-(Z)-5-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-tiofeno-2-carboxílico



De acordo com o método 16h, foi utilizado éster etílico do ácido (+)-(Z)-5-(1-carboxi-2-ciclo-hexilciclopropil)-tiofeno-2-carboxílico (2,41 g, máx. 5,38 mmol), 2-aminotiazole (754 mg, 7,53 mmol), TBTU (2,42 mg, 7,53 mmol) e trietilamina (2,27 ml, 16,14 mmol) para dar origem a 1,23 g de composto purificado. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,46-0,064 (m, 1H), 0,97-1,22 (m, 5H), 1,28-1,36 (m, 2H), 1,37-1,44 (m, 3H), 1,59-1,74 (m, 4H), 1,83-1,93 (m, 2H), 4,34-4,44 (m,

2H), 6,94 (mc, 1H), 7,14 (mc, 1H), 7,38 (mc, 1H), 7,77 (mc, 1H), 8,82 (bs, 1H). MS (m/e): 405,0 (M+H).

Exemplo 23: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(5-sulfamoiltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico



a: Dimetilaminometilenoamida do ácido 5-bromotiofeno-2-sulfónico

Adiciona-se dimetoximetildimetilamina (1,05 ml, 7,66 mmol) a uma solução de amida do ácido 5-bromotiofeno-2-sulfónico (1,8 g, 7,43 mmol) em DMF (3 ml) à temperatura ambiente durante 16 h. Deita-se a mistura reaccional numa solução saturada de cloreto de sódio, extrai-se com acetato de etilo. Lavam-se as camadas orgânicas combinadas com água, seca-se com sulfato de sódio e remove-se o solvente para se obter 2,53 g de produto. MS (m/e): 297,0/299,0 (M+H).

b: Dimetilaminometilenoamida do ácido (Z)-5-(2-ciclopentil-1-hidroximetilvinil)-tiofeno-2-sulfónico

De acordo com o método 20b foi utilizado (Z)-3-ciclopentil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-

il)-prop-2-en-1-ol (678 mg, 2,69 mmol), dimetilaminometilenoamina do ácido 5-bromotiofeno-2-sulfônico (799 mg, 2,69 mmol), fluoreto de césio (817 mg, 5,38 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio (0) (155 mg, 0,135 mmol) para originar 538 mg de produto purificado. MS (m/e): 343,0 (M+H).

c: Dimetilaminometilenoamina do ácido (Z)-5-(2-ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-tiofeno-2-sulfônico

De acordo com o método 16f foi utilizado dimetilaminometilenoamida do ácido (Z)-5-(2-ciclopentil-1-hidroximetilvinil)-tiofeno-2-sulfônico (392 mg, 1,14 mmol), dietil-zinco (5,72 ml, 1,0 M, 5,72 mmol) e diiodometano (0,92 ml, 11,4 mmol) para dar origem a 48 mg de composto purificado. MS (m/e): 379,0 (M+Na).

d: Ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-[5-(dimetilaminometilenossulfamoil)-tiofen-2-il]-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o método 16g foi utilizado dimetilaminometilenoamina do ácido (Z)-5-(2-ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-tiofeno-2-sulfônico (48 g, 0,134 mmol) e reagente de Jones (200 µl, 0,536 mmol) para dar origem a 65 mg de produto em bruto. MS (m/e): 371,0 (M+H).

e: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-[5-(dimetilaminometilenossulfamoil)-tiofen-2-il]-ciclopropanocarboxílico

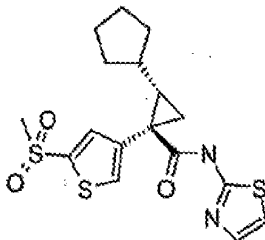
De acordo com o método 16h, foi utilizado ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-[5-(dimetilaminometilenossulfamoil)-tiofen-2-il]-ciclopropanocarboxílico (65 mg, máx. 0,344 mmol), 2-aminotiazole (19 mg, 0,188 mmol), TBTU (60 mg, 0,188 mmol) e trietilamina (57 μ l, 0,402 mmol) para dar origem a 43 mg de produto purificado. MS (m/e): 453,0 (M+H).

f: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(5-sulfamoiltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico

Dilui-se tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-[5-(dimetilaminometilenossulfamoil)-tiofen-2-il]-ciclopropanocarboxílico (43 mg, 0,095 mmol) com ácido clorídrico (2,5 ml, 5,0 M) e etanol (2,5 ml) e agita-se 3 h a 80°C. Concentra-se a mistura reaccional e dissolve-se o resíduo em acetato de etilo e adiciona-se NaHCO₃. Extrai-se a camada aquosa com acetato de etilo e lavam-se as camadas orgânicas combinadas com água e seca-se com sulfato de sódio. Remove-se o solvente para se obter 41 mg de produto em bruto. Purifica-se o produto em bruto por cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 8:2 a 4:6 de hexano:acetato de etilo para se obter 4,8 mg de produto purificado: ¹H-RMN (CDCl₃) δ = 1,05-1,85 (m, 10H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 5,76 (bs, 2H), 6,96 (mc, 1H), 7,09 (mc, 1H), 7,35 (mc, 1H), 7,59 (mc, 1H). MS (m/e): 398,0 (M+H).

Exemplo 24: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-

ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-3-il)-ciclopropano-carboxílico



a: 4-Bromo-2-metanossulfoniltiofeno

De acordo com o método 16d foi utilizado 4-bromo-2-metilsulfaniltiofeno (1,36 g, 6,50 mmol), que foi preparado de acordo com *Journal of Medical Chemistry*, 1995, 38, 20, 3951-3955 e oxone® (4,40 g, 7,15 mmol) para dar origem a 1,51 g do produto. MS (m/e): 241,0/243,0 (M+H).

b: (E)-3-Ciclopentil-2-(5-metanossulfoniltiofen-3-il)-prop-2-en-1-ol

De acordo com o método 20b foi utilizado (Z)-3-ciclopentil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (252 mg, 1,0 mmol), 4-bromo-2-metanossulfoniltiofeno (241 mg, 1,0 mmol), fluoreto de céσιο (304 mg, 2,0 mmol) e tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio (0) (58 mg, 0,05 mmol) para dar origem a 100 mg de produto purificado. MS (m/e): 309,0 (M+H).

c: (+)-(E)-[2-Ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-3-il)-ciclopropil]-metanol

De acordo com o método 16f foi utilizado (E)-3-ciclopentil-2-(5-metanossulfoniltiofen-3-il)-prop-2-en-1-ol (100 mg, 0,35 mmol), dietil-zinco (1,75 ml, 1,0 M, 1,75 mmol) e diiodometano (282 μ l, 3,5 mmol) para dar origem a 37 mg de composto purificado. MS (m/e): 323,0 (M+Na).

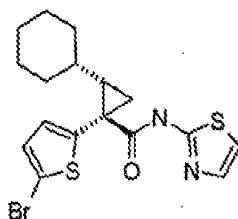
d: Ácido (+)-2-(E)-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-3-il)-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o método 16 g foi utilizado (+)- (E)-[2-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-3-il)-ciclopropil]-metanol (37 mg, 0,123 mmol) e reagente de Jones (180 μ l, 0,492 mmol) para dar origem a 26 g de produto em bruto. MS (m/e): 315,0 (M+H).

e: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)- (E)-2-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-3-il)-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o método 16h foi utilizado ácido (+)- (E)-2-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-3-il)-ciclopropanocarboxílico (26 mg, 0,082 mmol), 2-aminotiazole (23 mg, 0,231 mmol), TBTU (74 mg, 0,231 mmol) e trietilamina (70 μ l, 0,496 mmol) para dar origem a 7,7 mg de produto purificado: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,80-1,0 (m, 2H), 1,18-1,76 (m, 8H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,99-2,16 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 6,96 (mc, 1H), 7,37 (mc, 1H), 7,70 (mc, 2H). MS (m/e): 397,0 (M+H).

Exemplo 25: Tiazol-2-ilamida do ácido (Z)-1-(5-bromotiofen-2-il)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico, enantiômero 1,



a: Éster etílico do ácido (5-bromotiofen-2-il)-oxoacético

De acordo com o método 16b, foi utilizado 2-bromotiofeno (68,0 g, 0,417 mol), cloreto de etiloxalilo (59,8 g, 0,438 mol), cloreto de alumínio (67,3 g, 0,505 mol) para dar origem a 111,2 de produto em bruto. MS (m/e): 263,0/265,0 (M+H).

b: Éster etílico do ácido (Z)-2-(5-bromotiofen-2-il)-3-ciclo-hexilacrílico

De acordo com o método 16c foi utilizado éster etílico do ácido (5-bromotiofen-2-il)-oxoacético (111,2 g, máx. 0,417 mol), brometo de ciclo-hexilmetiltrifenilfosfônio) (183,2 g, 0,417 mol) e terc-butóxido de potássio (438 ml, 1,0 M em HF, 0,438 mol) para dar origem a 129,7 do produto em bruto. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 1,18-1,25$ (m, 5H), 1,127-1,33 (m, 3H), 1,60-1,75 (m, 5H), 2,33-2,50 (m, 1H), 4,18-4,27 (m, 2H), 6,69 (mc, 1H), 6,89 (mc, 1H), 6,98 (mc,

1H).

c: Brometo de ciclo-hexilmetiltrifenilfosfônio

Mistura-se trifenilfosfina (200 g, 0,76 mol) e bromometilciclo-hexano (400 g, 2,26 mol) sob atmosfera de árgon e agita-se 16 g a 165°C. Deita-se a mistura reaccional em 750 ml de tolueno e agita-se até a suspensão atingir a temperatura ambiente. Filtra-se e lava-se o produto com éter dietílico e seca-se sob vácuo para se originar 332,3 g de produto em bruto. MS (m/e): 359,0 (M+H).

d: Ácido (Z)-2-(4-bromociclopenta-1,3-dienilo)-3-ciclo-hexilacrílico

Dissolve-se o éster etílico do ácido (Z)-2-(5-bromotiofen-2-il)-3-ciclo-hexilacrílico (116 g, 0,338 mol) em MeOH (600 ml) e dioxano (600 ml), adiciona-se hidróxido de sódio (730 ml, 1,0 M, 0,730 mol) e agita-se 16 h à temperatura ambiente. Concentra-se a mistura reaccional, acidifica-se o resíduo aquoso com ácido clorídrico concentrado (75 ml) e extrai-se com acetato de etilo. Lava-se com solução saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de sódio e remove-se o solvente sob vácuo para dar origem a 124 g de produto em bruto. MS (m/e): 315,0/317,0 (M+H).

e: Éster metílico do ácido (Z)-2-(4-bromociclo-

penta-1,3-dienil)-3-ciclo-hexilacrílico

Dissolve-se ácido (Z)-2-(4-bromociclopenta-1,3-dienilo)-3-ciclo-hexilarílico (124 g, máx. 0,338 mol) em THF seco (500 ml) e DMF (2 ml) e arrefece-se num banho de gelo. Adiciona-se cloreto de oxalilo (51,5 g, 0,406 mol) lentamente e agita-se durante 1 h 30 m após adição a 0-10°C. Adiciona-se MeOH (500 ml) e agita-se 1 h à temperatura ambiente. Concentra-se a mistura reaccional e dilui-se o resíduo com acetato de etilo (600 ml) e adiciona-se água (400 ml). Extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo e lavam-se as camadas orgânicas combinadas com solução saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de sódio, seca-se com sulfato de sódio e removem-se os solventes sob vácuo para originar 116,9 g de produto em bruto. MS (m/e): 329,0/331,0 (M+H).

f: (Z)-2-(4-Bromociclopenta-1,3-dienil)-3-ciclo-hexilprop-2-en-1-ol

De acordo com o método 16e foi utilizado éster metílico do ácido (Z)-2-(4-bromociclopenta-1,3-dienil)-3-ciclo-hexilacrílico (116,9 g, máx. 0,338 mol), DIBALH (750 ml, 20% em tolueno, 0,887 mol) para originar 105 g de produto em bruto. Purifica-se por cromatografia em sílica gel, elui-se com um gradiente de 10:0 a 6:4 de hexano:TBME para dar origem a 34,7 de composto puro. MS (m/e): 301,0/303,0 (M+H).

g: (+)-(Z)-[1-(5-Bromotiofen-2-il)-2-ciclo-hexil-

ciclopropil]-metanol

De acordo com o método 16 f foi utilizado (Z)-2-(4-bromociclopenta-1,3-dienil)-3-ciclo-hexilprop-2-en-1-ol (21,7 g, 72,0 mmol), dietil-zinco (330 ml, 1,1 M em tolueno, 360 mmol) e diiodometano (58 ml, 720 mmol) para dar origem a 48,0 g do produto em bruto, que foi cristalizado a partir de hexano para originar 11,7 g de composto puro. MS (m/e): 297,0/299,0 (M-H₂O+H).

h: (Z)-[1-(5-Bromotiofen-2-il)-2-ciclo-hexilciclopropil]-metanol

(+)-(Z)-[1-(5-Bromotiofen-2-il)-2-ciclo-hexilciclopropil]-metanol (10,7 g, 35,5 mmol) foi separado através de purificação quiral (coluna Novasep 80 mm ID, Daicel Chiralpak AD 20 µm, eluente: acetonitrilo + 0,3% etil-dimetil-amina) para originar o enantiómero 1 (5,5 g, 18,2 mmol).

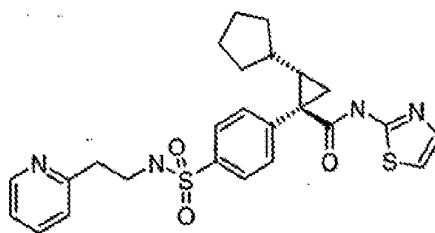
i: Ácido (Z)-1-(5-Bromotiofen-2-il)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico

De acordo com o método 16g foi utilizado (Z)-[1-(5-bromotiofen-2-il)-2-ciclo-hexilciclopropil]-metanol, enantiómero 1 (158 mg, 0,50 mmol) e reagente de Jones (423 µl, 1,50 mmol) para originar 153 mg de produto em bruto. MS (m/e): 329,0/331,0 (M+H).

j: Tiazol-2-ilamida do ácido (Z)-1-(5-bromotio-

fen-2-il)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico

De acordo com o método 16h, foi utilizada tiazol-2-ilamida do ácido (Z)-1-(5-bromotiofen-2-il)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico (153 mg, 0,46 mmol), 2-aminotiazole (65 mg, 0,65 mmol), TBTU (209 g, 0,65 mmol) e trietilamina (194 μ l, 1,38 mmol) para dar origem a 120 mg de composto purificado: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,53-0,63 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 5H), 1,56-1,73 (m, 5H), 1,80-1,94 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 1H), 6,89 (mc, 1H), 6,94 (mc, 1H), 7,05 (mc, 1H), 7,39 (mc, 1H), 8,90 (bs, 1H). MS (m/e): 411,0/413,0 (M+H).

Exemplo 26: Tiazol-2-ilamida do ácido (E)-2-ciclo-pentil-1-[4-(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico**a: 4-Bromo-N-(2-piridin-2-iletil)-benzenossulfonamida**

Adiciona-se uma solução de cloreto de 4-bromobenzenossulfonilo (1,278 g, 5,0 mmol) em 10 ml de diclorometano à temperatura ambiente a uma solução de 2-piridin-2-iletilamina (611 mg, 5,0 mmol) e trietilamina (708 μ l, 5,0 mmol) em 5 ml de diclorometano ao longo de um período de 20

min através de uma bomba de seringa e agita-se durante 12 h. Adiciona-se 20 ml de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extrai-se a fase aquosa com diclorometano. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, seca-se com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida para se obter 4-bromo-N-(2-piridin-2-iletíl)-benzenossulfonamida (1,67 g) sob a forma de um óleo amarelo pálido que cristaliza lentamente em armazenamento à temperatura ambiente. Mais purificação não é necessária. MS (m/e): 342 (M+H).

b: (E)-4-(2-Ciclopentil-1-hidroximetilvinil)-N-(2-piridin-2-iletíl)-benzenossulfonamida

Aquece-se uma suspensão de 4-bromo-N-(2-piridin-2-iletíl)-benzenossulfonamida (1,67 g, 4,89 mmol), (E)-3-ciclopentil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,60 g, 6,36 mmol), fluoreto de céσιο (2,23 g, 14,7 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0) (565 mg, 489 µmol) em 50 ml de dioxano para refluxar durante 2 d e arrefece-se até à temperatura ambiente depois disso. Após adição de 50 ml de THF filtra-se a suspensão resultante, lava-se com diclorometano e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se ainda mais o óleo castanho resultante por cromatografia em coluna, elui-se com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo para originar (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilvinil)-N-(2-piridin-2-iletíl)-benzenossulfonamida (929 mg) sob a forma de um óleo amarelo pálido. MS (m/e): 387 (M+H).

c: (+)-(E)-4-(2-Ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-N-(2-piridin-2-iletíl)-benzenossulfonamida

Adiciona-se uma solução 1,1 M de dietil-zinco em tolueno (10,9 ml, 12,0 mmol) à temperatura ambiente a uma solução de (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilvinil)-N-(2-piridin-2-iletíl)-benzenossulfonamida (929 mg, 2,41 mmol) em 70 ml de diclorometano ao longo de um período de 10 min). Após se completar a adição aquece-se a 60°C, adiciona-se diiodometano (6,33 g, 24,0 mmol) ao longo de um período de 2 h através de uma bomba de seringa e agita-se durante 16 h a essa temperatura. Arrefece-se novo até à temperatura ambiente, adiciona-se outra porção de dietil-zinco (3,6 ml, 4,0 mmol), aquece-se a 60°C, adiciona-se iodometano (2,11 g, 8,0 mmol) e agita-se durante 1 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente adiciona-se 50 ml de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e extrai-se a fase aquosa com diclorometano. Secam-se os extractos combinados com sulfato de sódio, filtra-se, concentra-se e purifica-se o óleo resultante através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo para se obter (+)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-N-(2-piridin-2-iletíl)-benzenossulfonamida (720 mg) sob a forma de um sólido branco. MS (m/e): 401 (M+H).

d: Separação da (+)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-N-(2-piridin-2-iletíl)-benzenossulfo-

namida nos seus enantiómeros

A (+)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-N-(2-piridin-2-iletíl)-benzenossulfonamida pode ser separada nos seus enantiómeros através de cromatografia numa coluna Chiralpak AD, eluindo com hexano TFA 0,05%/isopropanol 80:20. Nas condições dadas, o primeiro enantiómero a eluir é o (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-N-(2-piridin-2-iletíl)-benzenossulfonamida, enantiómero 1.

e: Ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-iletílsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

Prepara-se o reagente de Jones (~2,7 M) dissolvendo óxido de crómio (1,33 g, 13,3 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (1,2 ml) e dilui-se com água até um volume total de 5 ml. Adiciona-se o reagente de Jones (560 µl, 1,52 mmol) a uma solução de (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-N-(2-piridin-2-iletíl)-benzenossulfonamida, enantiómero 1 (152 mg, 380 µmol) em 10 ml de acetona e agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 h. Adiciona-se 10 ml de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, agita-se durante 30 min, leva-se a pH = 6 com ácido clorídrico 2 M, filtra-se e lava-se o filtro com acetato de etilo. Extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo, lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, seca-se com sulfato de sódio e concentra-se sob pressão reduzida para obter ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-

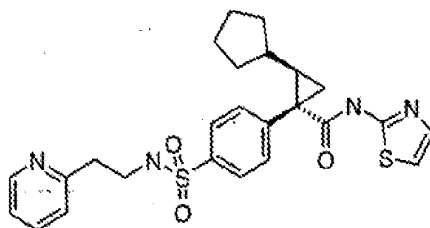
(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (90 mg) sob a forma de um sólido amarelo que não é mais purificado. MS (m/e): 415 (M+H).

f: Tiazol-2-ilamida do ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se TBTU (174 mg, 543 μ mol) e trietilamina (183 μ l, 1,30 mmol) a uma solução de ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico tal como obtido no exemplo 26e (90 mg, 217 μ mol) em 15 ml de THF, agita-se durante 30 min à temperatura ambiente, adiciona-se 2-aminotiazole (54 mg, 543 μ mol) e agita-se à temperatura ambiente, durante 3 d. Concentra-se para remover o THF, adiciona-se 20 ml de água e extrai-se com acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secam-se com sulfato de sódio, filtram-se e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se o óleo castanho resultante através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo para se obter tiazol-2-ilamida do ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (45 mg) sob a forma de um sólido branco. Prepara-se uma amostra analítica por HPLC preparativa, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de água (+0,1% TFA):acetonitrilo para dar origem ao composto do título sob a forma de cristais brancos. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) do sal de TFA $\delta = 0,85$ (mc, 1H), 1,31-1,48 (m, 5H), 1,55-

1,70 (m, 4H), 1,80 (mc, 1H), 2,13 (mc, 1H), 3,36 (mc, 2H), 3,49 (mc, 2H), 7,01 (mc, 1H), 7,40 (mc, 1H), 7,53 (mc, 2H), 7,69-7,80 (m, 2H), 7,85 (mc, 2H), 8,28 (mc, 1H), 8,70 (mc, 1H). MS (m/e): 497 (M+H).

Exemplo 27: Tiazol-2-ilamida do ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



a: Ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

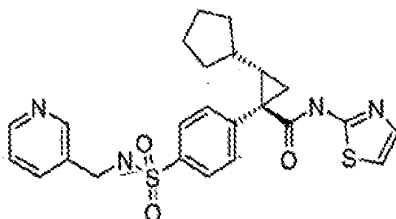
Adiciona-se reagente de Jones (530 μ l, 1,43 mmol) a uma solução de (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-N-(2-piridin-2-iletil)-benzenossulfonamida, enantiómero 2 tal como obtido no exemplo 26d (143 mg, 358 μ mol) em 10 ml de acetona e agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 h. Adiciona-se 10 ml de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, agita-se durante 30 min, leva-se a pH = 6 com ácido clorídrico 2 M, filtra-se e lava-se o filtro com acetato de etilo. Extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo, lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, seca-se com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida para se obter ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-

iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (81 mg) sob a forma de sólido amarelo, que não é mais purificado. MS (m/e): 415 (M+H).

b: Tiazol-2-ilamida do ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se TBTU (162 ml, 506 μ mol) e trietilamina (171 μ l, 1,22 mmol) a uma solução de ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico tal como obtido no exemplo 27a (81 mg, 217 μ mol) em 15 ml de THF, agita-se durante 30 min à temperatura ambiente, adiciona-se 2-aminotiazole (51 mg, 506 μ mol) e agita-se à temperatura ambiente durante 3 d. Concentra-se para remover o THF, adiciona-se 20 ml de água e extrai-se com acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, seca-se com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se o óleo castanho resultante através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo para obter tiazol-2-ilamida do ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (30 mg) sob a forma de um sólido branco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,83 (mc, 1H), 1,31-1,48 (m, 5H), 1,55-1,70 (m, 4H), 1,78 (mc, 1H), 2,12 (mc, 1H), 3,00 (mc, 2H), 3,49 (mc, 2H), 6,59 (mc, 1H), 6,92 (mc, 1H), 7,12 (mc, 2H), 7,30 (mc, 1H), 7,65 (mc, 3H), 7,88 (mc, 2H), 8,48 (mc, 1H). MS (m/e): 497 (m+H).

Exemplo 28: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-{4-[piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico



a: 4-Bromo-N-piridin-3-ilmetilbenzenossulfonamida

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26a a utilização de cloreto de 4-bromobenzenossulfonilo (1,278 g, 5,0 mmol) em 10 ml de diclorometano e C-piridin-3-ilmetilamina (541 mg, 5,0 mmol) e trietilamina (708 μ l, 5,0 mmol) em 5 ml de diclorometano dá origem a 4-bromo-N-piridin-3-ilmetilbenzenossulfonamida (1,54 g) sob a forma de um óleo amarelo pálido que cristaliza lentamente em armazenamento à temperatura ambiente. Mais purificação não é necessária. MS (m/e): 328 (M+H).

b: (E)-4-(2-Ciclopentil-1-hidroximetilvinil)-N-piridin-3-ilmetilbenzenossulfonamida

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26b a utilização da 4-bromo-N-piridin-3-ilmetilbenzenossulfonamida (654 mg, 2,0 mmol), (E)-3-ciclopentil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (504 mg, 2,00 mmol), fluoreto de céσιο (608 mg, 4,00

mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0) (231 mg, 200 μ mol) em 50 ml de dioxano com aquecimento a refluxo durante 2 d origina 1,21 g de óleo castanho. Purifica-se o produto em bruto por cromatografia em coluna, eluindo com 98:2 de diclorometano:metanol para se obter (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilvinil)-N-piridin-3-ilmetilbenzenossulfonamida (800 mg) sob a forma de um óleo sem cor. MS (m/e): 373 (M+H).

c: (+)-(E)-4-(2-Ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-N-piridin-3-ilmetilbenzenossulfonamida

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26c a utilização de (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilvinil)-N-piridin-3-ilmetilbenzenossulfonamida em bruto (330 mg, 887 μ mol), diiodometano (2,38 g, 8,87 mmol) e dietil-zinco (4,0 ml, 4,40 mmol) em 50 ml de tolueno e 50 ml de diclorometano com aquecimento a 60°C durante 2 h e repetição três vezes da adição de reagente utilizando as mesmas quantidades, dá origem a 8,35 g de um óleo castanho. Purifica-se o produto em bruto através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 98:2 de diclorometano: NH₃ 7 M em metanol para se obter (+)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-N-piridin-3-ilmetilbenzenossulfonamida (307 mg) sob a forma de um óleo amarelo. MS (m/e): 387 (M+H).

d: Ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-{4-[piridin-3-ilmetil]-sulfamoi]l}-fenil}-ciclopropanocarboxílico

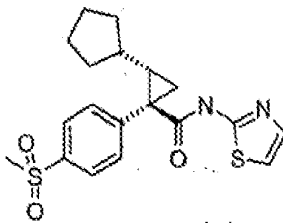
De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26e, a utilização da (+)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetilciclopropil)-N-piridin-3-ilmetilbenzenossulfonamida (80 mg, 207 μmol) e reagente de Jones 2,7 M (303 μl , 828 μmol) e lavando os extractos orgânicos com uma solução aquosa de ácido cítrico, dá origem ao ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-{4-[piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico (242 mg) sob a forma de um sólido branco, que contém algum ácido cítrico. Não é necessária mais purificação. MS (m/e): 401 (M+H).

e: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-{4-[piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26f o ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-{4-[piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico em bruto (242 mg, máx. 207 μmol), TBTU (642 mg, 2,0 mmol), trietilamina (405 μl , 4,0 mmol) e 2-aminotiazole (200 mg, 2,0 mmol) dá origem a tiazil-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-{4-[piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico (15 mg) sob a forma de um óleo sem cor. A purificação deste material através de HPLC preparativa, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de água (+0,1% TFA):acetonitrilo, dá origem ao composto do título sob a forma de sal de TFA (11 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,82-0,96 (m, 1H), 1,24-1,88 (m, 10H), 2,13-2,25 (m, 1H),

4,35 (mc, 2H), 6,60 (mc, 1H), 7,00-7,95 (m, 7H), 8,38 (mc, 1H), 8,67 (mc, 1H), 8,90 (mc, 1H). MS (m/e): 483 (M+H).

Exemplo 29: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



a: (E)-3-Ciclopentil-2-(4-metanossulfonilfenil)-prop-2-en-1-ol

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 16e a utilização do éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanossulfonilfenil)-acrílico (500 mg, 1,55 mmol) e uma solução de DIBAL 1,4 M em tolueno (5,5 ml, 7,75 mmol) dá origem, após cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, ao composto do título (446 mg) sob a forma de um óleo sem cor. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 1,15-1,70 (m, 8H), 2,20-2,37 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 5,65 (d, 1H, 10 Hz), 7,37 (mc, 2H), 7,86 (mc, 2H).

b: (+)-(E)-[2-Ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol

De acordo com o procedimento descrito para 54f, a utilização de (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanossulfonilfenil)-prop-2-en-1-ol (370 mg, 1,25 mmol), uma solução 1 M de dietil-zinco em hexanos (6,2 ml, 6,2 mmol) e diiodometano (1,0 ml, 12,4 mmol) em tolueno dá origem após cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 2:1 a 1:1 de hexanos:acetato de etilo (+)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol (260 mg) sob a forma de um óleo sem cor. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,72-1,70 (m, 12H), 3,06 (s, 3H), 3,43 (mc, 1H), 3,89 (mc, 1H), 7,47 (mc, 2H), 7,59 (mc, 2H).

c: Ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se uma solução 2,7 M de reagente de Jones (1,8 ml, 4,86 mmol) a uma solução de (+)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol (260 mg, 0,88 mmol) em 18 ml de acetona a 0°C e agita-se à temperatura ambiente durante 2 h. Adiciona-se isopropanol (0,4 ml), agita-se à temperatura ambiente durante 30 min, adiciona-se água e extrai-se com TBME. Secam-se os extratos orgânicos combinados com MgSO_4 , filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida para se obter ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (240 mg), que era suficientemente puro para mais conversões. MS (m/e): 307 (M+H).

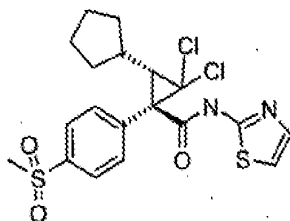
d: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o procedimento descrito para 26f, a utilização do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (140 mg, 454 μmol), trietilamina (92,0 mg, 908 μmol) e 2-aminotiazole (50,0 mg, 500 μmol) dá origem à tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (112 mg) sob a forma de uma cera sem cor. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 1,33-1,73 (m, 10H), 1,84 (mc, 1H), 2,17 (mc, 1H), 3,18 (s, 3H), 6,96 (mc, 1H), 7,36 (mc, 1H), 7,65 (mc, 2H), 8,03 (mc, 2H). MS (m/e): 391 (M+H).

Exemplo 30: Separação da tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico nos seus enantiómeros.

A tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico pode ser separada nos seus enantiómeros através de cromatografia numa coluna Chiralpak AD, eluindo com hexano TFA 0,05%/etanol 30:70. Sob as condições dadas o primeiro enantiómero a eluir é o enantiómero 1.

Exemplo 31: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



a: Éster etílico do ácido (+)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se sucessivamente brometo de tetrabutíli-âmónio (10 mg, 31 µmol) e uma solução de hidróxido de sódio a 48% (2,5 ml, 31 mmol) a uma solução de éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanossulfonilfenil)-acrílico (200 mg, 621 µmol) em 3 ml de clorofórmio e agita-se à temperatura ambiente durante 2 d. Acidifica-se a pH = 1 com ácido clorídrico concentrado, extrai-se com diclorometano, lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura e secam-se com sulfato de sódio. Filtração e concentração dão origem ao éster etílico do ácido (+)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico em bruto (182 mg) sob a forma de um óleo castanho, que é suficientemente puro para mais conversões. MS (m/e): 405 [(³⁵Cl³⁵Cl)M+H], 407 [(³⁵Cl³⁷Cl)M+H].

b: Ácido (+)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

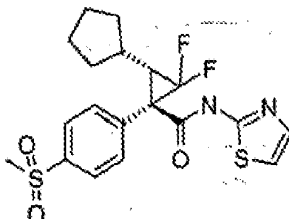
Adiciona-se solução de hidróxido de sódio 2 M (6 ml) a uma solução de éster etílico do ácido (+)-(E)-2,2-

dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (182 mg, max. 444 μmol) em 20 ml de etanol e agita-se à temperatura ambiente durante 5 h. Acidifica-se com uma solução aquosa de cloreto de hidrogénio 1 M até pH = 4, extrai-se com acetato de etilo, lavam-se os extractos orgânicos com salmoura, seca-se com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida para se obter o ácido (+)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (100 mg) sob a forma de um óleo castanho, que pode ser directamente utilizado para mais conversões.

c: Tiazol-2-ilamida do Ácido (+)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o procedimento descrito para 26f a utilização de ácido (+)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico em bruto (100 mg, max. 306 μmol), TBTU (98,1 mg, 306 μmol), trietilamina (86 μl , 612 μmol), 2-aminotiazole (33,8 mg, 306 μmol) origina tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (34 mg) sob a forma de cristais amarelos. ^1H -RMN (CDCl_3) δ = 1,29-2,04 (m, 10H), 3,05 (s, 3H), 6,94 (mc, 1H), 7,34 (mc, 1H), 7,70 (mc, 2H), 7,98 (mc, 2H). MS (m/e): 459 [$^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}$]M+H], 461 [$^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$]M+H].

Exemplo 32: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



a: Éster etílico do ácido (+)-(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se uma solução do sal de sódio do ácido clorodifluoroacético (5,0 g, 32,8 mmol) em 23 ml de diglima a 180°C a uma solução de éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanossulfonilfenil)-acrílico (200 mg, 621 µmol) em 5 ml de diglima ao longo de um período de 3 h e agita-se sob refluxo durante 16 h. Filtra-se a suspensão resultante, lava-se o filtro com acetato de etilo e concentra-se para remover a maior ptécnica dos solventes orgânicos. Purifica-se a solução resultante dos produtos da reacção em diglima por filtração através de um tampão curto de sílica de fase inversa, eluindo com um gradiente de 80:20 a 30:70 de água:acetonitrilo para se obter uma mistura de (250 mg) de éster etílico do ácido (+)-(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico e éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanossulfonilfenil)-acrílico por reagir. Não é necessário purificar mais o composto do título. MS (m/e): 373 (M+H).

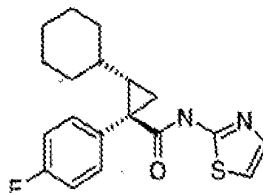
b: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se uma solução 2 M de cloreto de isopropilmagnésio em THF (310 μ l, 620 μ mol) a -35°C a uma solução de 2-aminotiazole (62,0 mg, 620 μ mol) em 2,5 ml de THF, aquece-se lentamente até à temperatura ambiente durante 45 min e arrefece-se de volta a -35°C . Adiciona-se uma solução de éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanossulfonilfenil)-acrílico e éster etílico do ácido (+)-(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (240 mg, 620 μ mol) tal como obtido no exemplo 32a em 5 ml de THF, agita-se a 50°C durante 16 h, adiciona-se 5 ml de solução saturada de cloreto de sódio e extrai-se com acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura e secam-se com sulfato de sódio. Filtra-se, concentra-se e purifica-se o óleo castanho resultante por cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 30:70 de hexanos:acetato de etilo para se obter tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (25 mg) sob a forma de um óleo amarelo que cristaliza lentamente em repouso à temperatura ambiente. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 1,21-1,88 (m, 10H), 3,14 (s, 3H), 7,00 (mc, 1H), 7,38 (mc, 1H), 7,67 (mc, 2H), 8,04 (mc, 2H). MS (m/e): 427 (M+H).

Exemplo 33: Separação da tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico nos seus enantiómeros

A tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico pode ser separada nos seus enantiómeros através de cromatografia numa coluna Chiralpak, eluindo com hexano TFA 0,05%/isopropanol 80:20. Sob as condições dadas o primeiro enantiómero a eluir é o enantiómero 1.

Exemplo 34: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-fluorofenil)-ciclopropanocarboxílico



a: (E)-3-Ciclo-hexil-2-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ol

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26b a utilização de 1-bromo-4-fluorobenzeno (875 mg, 5,0 mmol), (E)-3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,60 g, 6,00 mmol), fluoreto de céσιο (2,28 g, 15,0 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0) (577 mg, 500 µmol) em 40 ml de dioxano e 4 ml de água com aquecimento a refluxo

durante 3 h dá origem a 1,26 g de óleo castanho. Purifica-se o produto em bruto através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 60:40 de hexanos:acetato de etilo para se obter (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ol (641 mg) sob a forma de um óleo castanho- MS (m/e): 217 [(M-H₂O)+H].

b: (+)-(E)-[2-Ciclo-hexil-1-(4-fluorofenil)-ciclopropil]-metanol

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26e a utilização de (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ol (641 mg, 2,74 mmol), diiodometano (5,87 g, 21,9 mmol), e dietil-zinco (10,0 ml, 11,0 mmol), em 40 ml de tolueno com aquecimento a 60°C durante 16 h dá origem a (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(4-fluorofenil)-ciclopropil]-metanol (503 mg) sob a forma de um sólido branco após cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 75:25 de hexanos:acetato de etilo. MS (m/e): 231 [(M-H₂O)+H].

c: Ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-fluorofenil)-ciclopropanocarboxílico

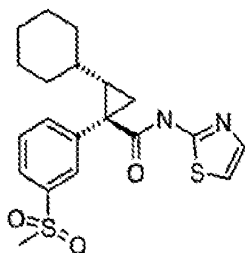
De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26e a utilização de (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(4-fluorofenil)-ciclopropil]-metanol (503 mg, 2,03 mmol) e reagente de Jones 2,7 M (3,0 ml, 8,12 mmol) em 15 ml de acetona dá origem a ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-

fluorofenil)-ciclopropanocarboxílico em bruto sob a forma de um sólido branco. Não é necessária mais purificação. MS (m/e): 261 (M-H).

d: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-fluorofenil)-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o procedimento descrito para 26f, a utilização do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-fluorofenil)-ciclopropanocarboxílico em bruto (345 mg, 1,32 mmol), TBTU (1,06 g, 3,29 mmol), trietilamina (1,11 ml, 7,90 mmol) e 2-aminotiazole (329 mg, 3,29 mmol) dá origem à tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-fluorofenil)-ciclopropanocarboxílico (316 mg) sob a forma de um sólido branco após cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 75:25 de hexanos:acetato de etilo. ^1H -RMN (CDCl_3) δ = 0,27-0,42 (m, 1H), 0,87-1,27 (m, 6H), 1,49-1,72 (m, 5H), 1,82 (mc, 1H), 2,00 (mc, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,32-7,43 (m, 3H), 8,47 (b, 1H). MS (m/e): 261 (M+H).

Exemplo 35: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



a: (E)-3-Ciclo-hexil-2-(3-metanossulfonilfenil)-prop-2-en-1-ol

1-Bromo-3-metanossulfonilbenzeno pode ser preparado de acordo com *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 9063-9066.

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26b a utilização de 1-bromo-3-metanossulfonilbenzeno (1,07 g, 4,55 mmol), (E)-3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,57 g, 5,92 mmol), fluoreto de céσιο (2,07 g, 13,7 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (525 mg, 455 µmol) em 40 ml de dioxano com aquecimento sob refluxo durante 16 h dá origem a um óleo castanho. Purifica-se o produto em bruto através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo para se obter (E)-3-ciclo-hexil-2-(3-metanossulfonilfenil)-prop-2-en-1-ol (693 mg) sob a forma de um óleo castanho. MS (m/e): 277 [(M-H₂O)+H].

b: (+)-(E)-[2-Ciclo-hexil-1-(3-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26e, a utilização de (E)-3-ciclo-hexil-2-(3-metanossulfonilfenil)-prop-2-en-1-ol (693 mg, 2,36 mmol), diiodometano (6,32 g, 23,6 mmol) e dietil-zinco (10,7 ml, 11,8 mmol) em 40 ml de tolueno com aquecimento a 60°

durante 16 h dá origem a (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(3-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol (578 mg) sob a forma de um sólido branco após cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo. MS (m/e): 291 [(M-H₂O)+H].

c: Ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

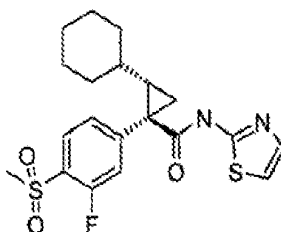
De acordo com procedimento descrito para o exemplo 26e, a utilização de (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(3-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol (578 mg, 1,88 mmol) e reagente de Jones 2,7 M (2,78 mL, 7,51 mmol) em 20 mL de acetona dá origem ao ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico em bruto (603 mg) sob a forma de um sólido branco. Não é necessária mais purificação. MS (m/e): 321 (M-H).

d: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o procedimento descrito para 26f, a utilização do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico em bruto (603 mg, max. 1,88 mmol), TBTU (1,51 g, 4,70 mmol), trietilamina (1,59 mL, 11,3 mmol) e 2-aminotiazole (470 mg, 4,70 mmol) dá origem à tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (112 mg) sob a forma de um sólido branco após cromatografia em colu-

na, eluindo com um gradiente de 100:0 a 20:80 de hexanos:acetato de etilo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,17-0,30$ (m, 1H), $0,82-1,32$ (m, 6H), $1,48-1,84$ (m, 6H), $2,00-2,13$ (m, 1H), $3,12$ (s, 3H), $6,95$ (m, 1H), $7,35$ (m, 1H), $7,65-7,78$ (m, 2H), $8,00$ (mc, 2H). MS (m/e): 405 (M+H).

Exemplo 36: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



a: (4-Bromo-2-fluorofenilsulfanil)-triisopropilsilano

Aquece-se uma solução de 4-bromo-2-fluoro-1-iodobenzeno (450 mg, 1,50 mmol) e triisopropiltiolato de potássio (375 mg, 1,65 mmol) em 12 ml de benzeno e 3 ml de THF para refluxar durante 3 h, arrefece-se até à temperatura ambiente, adiciona-se 20 ml de água e extrai-se com éter dietílico. Secam-se os extractos orgânicos combinados com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se através de cromatografia em coluna, eluindo com hexanos para se obter (4-bromo-2-fluorofenilsulfanil)-triisopropilsilano (570 mg) sob a forma de um líquido sem cor. MS (m/e): 362 [^{79}Br M], 364 [^{81}Br M].

b: 4-Bromo-2-fluoro-1-metilsulfanilbenzeno

Adiciona-se tri-hidrato de fluoreto de tetrabutilamónio (546 mg, 1,73 mmol) a uma mistura de (4-bromo-2-fluorofenilsulfanil)-triisopropilsilano (570 mg, 1,57 mmol) e carbonato de potássio (650 mg, 4,71 mmol) em 20 ml de THF e agita-se à temperatura ambiente durante 1 h. Adiciona-se iodeto de metilo, agita-se durante 1 h e concentra-se para remover THF. Adiciona-se 20 ml de água, extrai-se com éter dietílico, secam-se os extractos orgânicos combinados com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida para se obter 4-bromo-2-fluoro-1-metilsulfanilbenzeno (347 mg) sob a forma de um líquido sem cor, que foi utilizado nas conversões seguintes sem mais purificações. MS (m/e): 220 [^{79}Br M], 222 [^{81}Br M].

c: 4-Bromo-2-fluoro-1-metanossulfonilbenzeno

De acordo com o procedimento descrito para 54d, a utilização de oxone® (12,48 g, 1,57 mmol) em 15 ml de água e 4-bromo-2-fluoro-1-metilsulfanilbenzeno (347 mg, 1,57 mmol) em 30 ml de metanol após um tempo de reacção de 22 h dá origem ao composto do título em bruto sob a forma de um sólido branco. Purificação por cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 20:80 de hexanos:acetato de etilo para obter 4-bromo-2-fluoro-1-metanossulfonilbenzeno (220 mg) sob a forma de um sólido branco. ^1H -RMN (CDCl_3) δ = 3,21 (s, 3H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,84 (mc, 1H).

**d: (E)-3-Ciclo-hexil-2-(3-fluoro-4-metanossulfo-
nilfenil)-prop-2-en-1-ol**

Aquece-se uma mistura de 4-bromo-2-fluoro-1-metanossulfonilbenzeno (220 mg, 0,86 mmol), (E)-3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (298 mg, 1,12 mmol), carbonato de potássio (356 mg, 2,58 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (99 mg, 86 µmol) em 40 ml de tolueno, 5 ml de isopropanol e 5 ml de água ao refluxo durante 2 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente extrai-se com acetato de etilo, lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secam-se com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se para se obter um óleo castanho. Purifica-se o produto em bruto através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo para se obter (E)-3-ciclo-hexil-2-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-prop-2-en-1-ol (238 mg) sob a forma de um óleo amarelo pálido. MS (m/e): 295 [(M-H₂O)+H].

**e: (+)-(E)-[2-Ciclo-hexil-1-(3-fluoro-4-metanos-
sulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol**

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26c, a utilização do (E)-3-ciclo-hexil-2-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-prop-2-en-1-ol (238 mg, 763 µmol), diiodometano (2,01 g, 7,63 mmol) e dietil-zinco (3,47 ml, 3,81 mmol) em 25 ml de tolueno com aquecimento a 60°C durante 16 h dá origem a (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(3-

fluoro-4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol (121 mg) sob a forma de um sólido branco após cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo. MS (m/e): 309 [(M-H₂O)+H].

f: Ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

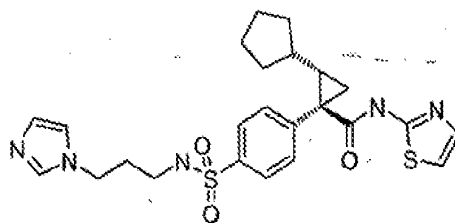
De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26e, a utilização do (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol (121 mg, 371 µmol) e reagente de Jones 2,7 M (0,55 ml, 1,48 mmol) em 20 ml de acetona dá origem ao ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico em bruto (171 mg) sob a forma de um óleo verde. Não é necessária mais purificação. MS (m/e): 358 (M+NH₄).

g: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

De acordo com o procedimento descrito para 26f, a utilização de ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico em bruto (171 mg, máx. 375 µmol), TBTU (298 mg, 928 µmol), trietilamina (313 µl, 2,23 mmol) e 2-aminotiazole (93 mg, 928 µmol) dá origem a tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-fluoro-4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

(45 mg) sob a forma de um sólido amarelo após cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 30:70 de hexanos:acetato de etilo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,23-0,27$ (m, 1H), $0,82-1,30$ (m, 6H), $1,51-1,81$ (m, 6H), $2,09$ (mc, 1H), $3,32$ (s, 3H), $6,97$ (mc, 1H), $7,25-7,46$ (m, 3H), $8,05$ (mc, 1H), $8,44$ (b, 1H). MS (m/e): 423 (M+H).

Exemplo 37: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopropil-1-[4-(3-imidazol-1-ilpropilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



a: (E)-2-(4-Bromofenil)-3-ciclopropil-prop-2-en-1-ol

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26b, a utilização de 4-bromo-1-iodobenzeno (1,42 g, 5,0 mmol), (E)-3-ciclopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,01 g, 5,00 mmol), fluoreto de céσιο (2,28 g, 15,0 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (577 mg, 500 μmol) em 120 ml de THF com aquecimento a 60°C durante 16 h dá origem a um óleo castanho. Purifica-se o produto em bruto através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 60:40 de hexanos:acetato de etilo para se obter (E)-2-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-prop-2-en-1-ol (446 mg) sob a

forma de um óleo amarelo. MS (m/e): 263 {[⁷⁹Br)M-H₂O]+H}, 265 {[⁸¹Br)M-H₂O]+H}.

b: (+)-(E)-[1-(4-Bromofenil)-2-ciclopentilciclopropil]-metanol

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26c, a utilização de (E)-2-(4-bromofenil)-3-ciclopentil-prop-2-en-1-ol (446 mg, 1,59 mmol), diiodometano (3,40 g, 12,7 mmol) e dietil-zinco (5,77 ml, 6,35 mmol) em 25 ml de tolueno com aquecimento a 60°C durante 16 h dá origem a (+)-(E)-[1-(4-bromofenil)-2-ciclopentilciclopropil]-metanol (356 mg) sob a forma de um óleo amarelo após cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 70:30 de hexanos:acetato de etilo. MS (m/e): 277 {[⁷⁹Br)M-H₂O]+H}, 279 {[⁸¹Br)M-H₂O]+H}.

c: Ácido (+)-(E)-[1-(4-bromofenil)-2-ciclopentilciclopropanocarboxílico

De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26e a utilização de (+)-(E)-[1-(4-bromofenil)-2-ciclopentilciclopropil]-metanol (356 mg, 1,21 mmol) e reagente de Jones 2,7 M (1,78 ml, 4,83 mmol) em 10 ml de acetona dá origem ao ácido (+)-(E)-[1-(4-bromofenil)-2-ciclopentilciclopropanocarboxílico (345 mg) sob a forma de um sólido branco. Não é necessária mais purificação. MS (m/e): 307 {[⁷⁹Br)M-H], 309 {[⁸¹Br)M-H].

d: Ácido (+)-(E)-2-Ciclopentil-1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se tiometilato (2,44 g, 34,8 mmol) em quatro porções iguais a cada 2 h a 150°C a uma solução de ácido (+)-(E)-1-(4-bromofenil)-2-ciclopentilciclopropanocarboxílico (355 mg, 1,15 mmol) em 15 ml DMA e agita-se a essa temperatura durante 16 h. Arrefece-se até à temperatura ambiente, adiciona-se uma solução de ácido clorídrico 1 M para ajustar o pH a 1. Extrai-se com acetato de etilo, lavam-se os extractos orgânicos combinados duas vezes com água e então com salmoura. Seca-se a fase orgânica com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se para se obter ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico (290 mg) sob a forma de óleo amarelo, que pode ser utilizado para mais reacções sem qualquer purificação. MS (m/e): 261 (M-H).

e: Éster metílico do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) a uma solução de ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-[1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico (290 mg, 1,15 mmol) tal como obtido no exemplo 37d em 40 ml de etanol e agita-se à temperatura ambiente durante 16 h. Concentra-se para remover o metanol, adiciona-se 20 ml de água e extrai-se com acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secam-se com sulfato de sódio,

filtra-se e concentra-se para se obter éster metílico do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico (273 mg, sob a forma de um óleo amarelo, que pode ser utilizado para mais reacções sem qualquer purificação. MS (m/e): 277 (M-H).

f: Éster metílico do ácido (+)-(E)-1-(4-clorossulfonilfenil)-2-ciclopentil-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se sucessivamente nitrato de potássio (506 mg, 5,0 mmol) e cloreto de sulfurilo (674 mg, 5,0 mmol) a uma solução de éster metílico do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico (273 mg, máx. 1,0 mmol) em 20 ml de acetonitrilo e agita-se à temperatura ambiente durante 3 h. Adiciona-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extrai-se com acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secam-se com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se. Purifica-se o resíduo através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 75:25 de hexanos:acetato de etilo para se obter éster metílico do ácido (+)-(E)-1-(4-clorossulfonilfenil)-2-ciclopentil-ciclopropanocarboxílico (164 mg) sob a forma de um sólido branco. MS (m/e): 343 (M+H).

g: Éster metílico do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-imidazol-1-ilpropilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

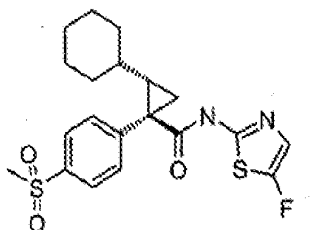
De acordo com o procedimento descrito para o exemplo 26a, a utilização do éster metílico do ácido (+)-(E)-1-(4-clorossulfonilfenil)-2-ciclopentil-ciclopropanocarboxílico (90 mg, 263 μmol) e trietilamina (37 μl , 263 μmol) em 4 ml de diclorometano dá origem a éster metílico do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-imidazol-1-ilpropil-sulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (96 mg) sob a forma de um óleo amarelo. Não é necessária mais purificação. MS (m/e): 432 (M+H).

h: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-imidazol-1-ilpropilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se uma solução 2 M de cloreto de isopropil-magnésio em THF (0,5 ml, 1,0 mmol), a 20°C a uma solução de 2-aminotiazole (100 mg, 1,0 mmol) em 5 ml de THF, aquece-se lentamente até à temperatura ambiente durante 1 h e arrefece-se a -20°C. Adiciona-se uma solução de éster metílico do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-imidazol-1-ilpropilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (96 mg, máx. 222 μmol) tal como obtido no exemplo 37g em 5 ml de THF, agita-se a 50°C durante 16 h, adiciona-se 5 ml de solução saturada de cloreto de amónio e extrai-se com acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura e secam-se com sulfato de sódio. Filtra-se, concentra-se e purifica-se o óleo castanho resultante através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo para

se obter tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-pentil-1-[4-(3-imidazol-1-ilpropilsulfamoil)-fenil]-ciclopropano-carboxílico (32 mg) sob a forma de um sólido castanho. ^1H -RMN (CDCl_3) $\delta = 0,73-0,86$ (m, 1H), 1,26-1,47 (m, 5H), 1,53-1,68 (m, 4H), 1,78 (mc, 1H), 2,03 (mc, 2H), 2,14 (mc, 1H), 2,96 (mc, 2H), 4,09 (mc, 2H), 6,91 (b, 1H), 6,94 (mc, 1H), 7,06 (b, 1H), 7,31 (mc, 1H), 7,43 (b, 1H) 7,55 (mc, 2H), 7,83 (mc, 2H). MS (m/e): 500 (M+H).

Exemplo 38: (5-Fluorotiazol-2-il)-amida do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropano-carboxílico



a: Éster etílico do ácido 2-(4-bromofenil)-3-ciclo-hexil-acrílico

Adiciona-se LHMDS em THF (451 ml, 1,0 M), 451 mmol) a uma mistura de brometo de ciclo-hexilmetiltrifetilfosfônio (207,5 g, 472 mmol) em THF (500 ml) mantida a 0°C e agita-se a mistura durante 1 h. Dissolve-se éster etílico do ácido (4-bromofenil)-oxoacético (preparado tal como descrito por Hu, Shengkui; Neckers, Douglas C, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6407-6415) em THF (40 ml) e adiciona-se a solução resultante à mistura reaccional. Agita-se a mistura reaccional durante 60h à temperatura ambiente. Dilui-se a

mistura com água e neutraliza-se com HCl 1N . Evapora-se o THF e adiciona-se éter (700 ml). Agita-se à temperatura ambiente durante 30 minutos e filtra-se através de celite®. Separam-se as camadas e extraem-se as camadas aquosas com éter. Secam-se as camadas orgânicas combinadas com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se. Se estiverem presentes grandes quantidades de óxido de trifenilfosfina, adiciona-se éter (1 l), filtra-se através de celite® e concentra-se o filtrado. Dissolve-se o óleo castanho em CH₂Cl₂ (50 ml) e filtra-se através de um tampão de sílica gel, eluindo com um gradiente de 0-5% de EtOAc em hexanos para se obter o composto do título (109,7 g) sob a forma de uma mistura E/Z (razão E/Z: 2/1). MS (m/e): 337 (M+H).

b: Ácido (E)-2-(4-bromofenil)-3-ciclo-hexil-acrílico

Dissolve-se a mistura E/Z do éster etílico do ácido (E)-2-(4-bromofenil)-3-ciclo-hexil-acrílico (158,9 g, 472 mmol) em metanol (800 ml) e adiciona-se a solução a metóxido de sódio em metanol (222 ml, 30%). Agita-se a mistura reaccional a 50°C durante 72 h. Adiciona-se água (17 ml) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5N (10 ml) e agita-se a 50°C até todo o éster metílico ser hidrolisado (1-4-dias). Adiciona-se água e evapora-se o metanol. Adiciona-se éter (300 ml) e água (200 ml) e ajusta-se o pH a um valor de 1 com HCl 1N. Separam-se as camadas e extrai-se a camada aquosa com éter. Secam-se as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio, filtra-

se e concentra-se. Recristalização do resíduo em EtOAc dá origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (93,3 g). MS (m/e): 309 (M+H).

c: (E)-2-(4-Bromofenil)-3-ciclo-hexil-prop-2-en-1-ol

Adiciona-se DIBAL em tolueno (673 ml, 1,0 M, 673 mmol) a uma solução de ácido (E)-2-(4-bromofenil)-3-ciclo-hexil-acrílico (52 g, 168 mmol) em tolueno (1,6 l) mantida a -78°C. Então deixa-se a mistura reaccional a aquecer lentamente até à temperatura ambiente, e agita-se durante 18 h. Arrefece-se a mistura reaccional a 0°C e adiciona-se MeOH para destruir quantidades em excesso de DIBAL. Adiciona-se sal de Rochelle (100 ml) e HCl (2 N). Separam-se as camadas e lava-se a camada orgânica com salmoura. Filtra-se através de um filtro hidrofóbico e concentra-se para se obter o composto do título (48,8 g) sob a forma de um sólido branco. MS (m/e): 277 (M+H-H₂O).

d: (+)-(E)-[1-(4-Bromofenil)-2-ciclo-hexil-ciclo-propil]-metanol

Adiciona-se uma solução de dietil-zinco em tolueno (597 ml, 1,1 M, 657 mmol) a uma solução de (E)-2-(4-bromofenil)-3-ciclo-hexil-prop-2-en-1-ol (48,8 g, 165 mmol) em tolueno (1,4 l). Aquece-se a mistura reaccional a 60°C e então adiciona-se diiodometano (106 ml, 1,312 mol) gota a gota. Agita-se a mistura reaccional durante 20 h a

60°C e então deixa-se a mistura a arrefecer até à temperatura ambiente. Lava-se a mistura primeiro com HCl 1N, e então com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e com salmoura. Seca a fase orgânica com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se. MS (m/e): 291 (M+H-H₂O).

E: Separação do (+)-(E)-[1-(4-bromofenil)-2-ciclo-hexil-ciclopropil]-metanol nos seus enantiómeros

O (+)-(E)-[1-(4-bromofenil)-2-ciclo-hexil-ciclopropil]-metanol pode ser separado nos seus enantiómeros através de cromatografia numa coluna Novasep 80 mm ID, eluindo com 100% ACN + 0,3% DMEA. Sob as condições dadas, o primeiro enantiómero a eluir é o enantiómero 1, (E)-[1-(4-bromofenil)-2-ciclo-hexil-ciclopropil]-metanol e o segundo é o enantiómero 2 (E)-[1-(4-Bromofenil)-2-ciclo-hexil-ciclopropil]-metanol. Os dados da espectrometria de massa para os enantiómeros são idênticos aos do racemato descrito no exemplo 38 d.

f: Ácido (E)-1-(4-bromofenil)-2-ciclo-hexil-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se ácido sulfúrico concentrado (24 ml) a uma solução de óxido de crómio (26,6 g) em água (25 ml), e então dilui-se a solução resultante com água, até um volume total de 100 ml. Adicionam-se estes 100 ml gota a gota a uma solução de (+)-(E)-[1-(4-bromofenil)-2-ciclo-hexil-ciclopropil]-metanol (enantiómero 1 tal como obtido no

exemplo 38e, 21 g, 68 mmol) em acetona (1,6 l). Agita-se a mistura reaccional durante 3 h à temperatura ambiente. Dilui-se com água para dissolver todos os sais de crómio (III) e neutraliza-se a solução com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Extrai-se a solução com acetato de etilo. Secam-se os extractos orgânicos combinados com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se para se obter o composto do título (19,7 g) sob a forma de um sólido branco. MS (m/e): 323 (M+H).

g: Ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se 10 ml de DMA a uma mistura do ácido (E)-1-(4-bromofenil)-2-ciclo-hexil-ciclopropanocarboxílico (2,0 g, 6,19 mmol) e tiometilato de sódio (5,0 g, 71,4 mmol) e aquece-se a 150°C durante 16 h. Arrefece-se de volta à temperatura ambiente e leva-se cuidadosamente pH = 1 com ácido clorídrico 2 M. Extrai-se com acetato de etilo, lava-se a fase orgânica com ácido clorídrico 0,5 M e salmoura e seca-se a fase orgânica com Na₂SO₄. Filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida para se obter ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico em bruto (1,93 g) sob a forma de um óleo amarelo, que pode ser utilizado para mais conversões sem purificação. MS (m/e): 275 (M-H).

h: Éster metílico do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se 15 ml de ácido sulfúrico concentrado de ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico (3,87 g, 12,4 mmol) em 150 ml de metanol e agita-se à temperatura ambiente durante 16 h. Concentra-se para remover a maior ptécnica do metanol, adiciona-se água e extrai-se com acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secam-se com Na₂SO₄, filtram-se e concentram-se para se obter éster metílico do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico (3,86 g) sob a forma de um sólido amarelo, que pode ser utilizado para mais conversões sem purificação. MS (m/e): 291 (M+H).

i: Éster metílico do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metilsulfanilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se K₂CO₃ (414 mg, 3,0 mmol) a uma solução do éster metílico do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-mercaptofenil)-ciclopropanocarboxílico (290 mg, 1,0 mmol) em 10 ml de acetona. Adiciona-se iodometano (199 mg, 1,4 mmol, 88 µmol) e agita-se à temperatura ambiente durante 30 min. Concentra-se para remover a acetona, adiciona-se água e extrai-se com acetato de etilo, lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secam-se com Na₂SO₄, filtra-se e concentra-se para se obter éster metílico do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metilsulfanilfenil)-ciclopropanocarboxílico (285 mg) sob a forma de um óleo amarelo, que pode ser utilizado para mais conversões sem purificação. MS (m/e): 305 (M+H).

j: Éster metílico do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se uma solução de oxone® (1,84 g, 3,0 mmol) em 15 ml de água a uma solução de éster metílico do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metilsulfanilfenil)-ciclopropanocarboxílico em 20 ml de metanol e agita-se à temperatura ambiente durante 90 min. Concentra-se para remover metanol, adiciona-se água e extrai-se com acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secam-se com Na₂SO₄, filtra-se e concentra-se para se obter éster metílico do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (263 mg) sob a forma de um sólido branco, que pode ser utilizado para mais conversões sem purificação. MS (m/e): 337 (M+H).

k: Ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se 5 ml de hidróxido de sódio 1M a uma solução de éster metílico do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (263 mg, 0,78 mmol) em 5 ml de metanol e agita-se à temperatura ambiente durante 16 h. Concentra-se para remover metanol, adiciona-se água, leva-se a pH = 1 com ácido clorídrico concentrado e extrai-se com acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secam-se com Na₂SO₄, filtra-se e concentra-se para se obter ácido (E)-2-ciclo-

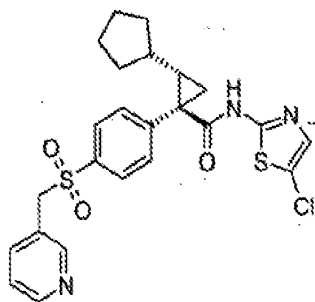
hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (245 mg) sob a forma de um óleo amarelo, que pode ser utilizado para mais conversões sem purificação. MS (m/e): 321 (M-H).

1: (5-Fluorotiazol-2-il)amida do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se 6 ml de TFA a uma solução de éster terc-butílico do ácido (5-fluorotiazol-2-il)-carbâmico (654 mg, 3,0 mmol) em 10 ml de diclorometano e agita-se à temperatura ambiente durante 14 h. Concentra-se para remover todos os solventes orgânicos para se obter 2-amino-5-fluorotiazole (sal de TFA) sob a forma de um óleo castanho. Adiciona-se 10 ml de THF e 1 ml de trietilamina a uma solução de ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (245 mg, 761 μ mol) em 10 ml de THF e agita-se à temperatura ambiente durante 30 min. Adiciona-se a "solução A" e aquece-se a 55°C durante 16 h. Concentra-se para remover THF, adiciona-se água e extrai-se com EtOAc. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, seca-se a fase orgânica com Na₂SO₄, filtra-se e concentra-se. Purifica-se o óleo castanho resultante por cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 60:40 de hexanos:EtOAc para se obter (5-fluorotiazol-2-il)amida do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (272 mg) sob a forma de um óleo amarelo. Purifica-se ainda mais este material através

de HPLC preparativa, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de água (+0,1% TFA):acetonitrilo para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco. Dissolve-se este sólido em diclorometano e lava-se com uma solução saturada de NaHCO₃. Lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se com Na₂SO₄, filtra-se e concentra-se para obter (5-fluorotiazol-2-il)amida do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (51 mg) sob a forma de um óleo castanho. ¹H RMN (CDCl₃) δ = 0,17-0,32 (m, 1H), 0,83-1,32 (m, 6H), 1,50-1,81 (m, 6H), 2,05 (mc, 1H), 3,16 (s, 3H), 6,93 (mc, 1H), 7,63 (mc, 2H), 8,04 (mc, 2H). MS (m/e): 423 (M+H).

Exemplo 39: (5-Clorotiazol-2-il)amida do ácido (E)-2-ciclo-hexil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



a: 3-(4-Bromofenilsulfanilmetil)-piridina

Seguindo o método do exemplo 9a, a reação de 4-bromobenzenotiol (4,8 g, 24,1 mmol) com sal do ácido bromídrico da 3-bromometilpiridina (6,9 g, 26,5 mmol) e carbonato de potássio (7,3 g, 53 mmol) em 91 ml de acetona dá

origem ao composto do título sob a forma de um sólido amarelo (5,8 g). MS (m/e): 281 (M+H).

b: Éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetilsulfanil)-fenil]-acrílico

Seguindo o método do exemplo 6a, a reacção de acetato de potássio (1,1 g, 10,7 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[1,3,2]-dioxaborolanilo (1 g, 3,9 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) com diclorometano (10,28 g, 0,35 mmol) e 3-(4-bromofenilsulfanilmetil)-piridina (1 g, 3,6 mmol) em DMF (8,9 ml), agitou-se durante 2,5 h a 80°C e adiciona-se éster etílico de (Z)-2-bromo-3-ciclopentil-acrílico (1,8 g, 7,1 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) com diclorometano (0,14 g, 0,18 mmol) e solução aquosa de carbonato de sódio 2 M (8,9 ml), agita-se a 80°C durante a noite para dar origem ao composto do título sob a forma de um óleo amarelo (0,8 g). MS (m/e): 368 (M+H).

c: Éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-acrílico

Adiciona-se uma suspensão de oxone® (1,75 g, 2,8 mmol) em água (41 ml) a uma solução de éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetilsulfanil)-fenil]-acrílico (0,8 g, 2,2 mmol) em metanol (124 ml) arrefecido a -20°C. Então deixa-se a mistura reaccional a

aquecer até à temperatura ambiente. Agita-se durante 1,5 h, e então adiciona-se água. Extrai-se a mistura resultante com diclorometano. Combinam-se os extractos, lavam-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, filtra-se através de um papel de filtro hidrofóbico e remove-se o solvente sob vácuo. Purifica-se o material resultante através de cromatografia em coluna em sílica gel, eluindo com um gradiente de 100:0 a 40:60 de hexano:acetato de etilo para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (0,54 g). MS (m/e): 400 (M+H).

d: (E)-3-Ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-prop-2-en-1-ol

Seguindo o método do exemplo 54e, redução do éster etílico do ácido (E)-3-ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-acrílico (2,43 g, 6,08 mmol) com DIBAL em tolueno (12,61 ml, 15,2 mmol) dá origem ao composto do título sob a forma de um sólido amorfo (1,26 g). MS (m/e): 358 (M+H).

e: (+)-(E)-{2-Ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropil}-metanol

Seguindo o método do exemplo 54f, utilizando (E)-3-ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-prop-2-en-1-ol (1,22 g, 3,40 mmol) e 18 h a 60°C após a adição de dietil-zinco em tolueno (12,4 ml, 1,1 M em tolueno, 13,67 mmol) e diiodometano (1,10 ml, 13,67 mmol) e

repetição por duas vezes da adição de dietil-zinco em tolueno (12,4 ml, 1,1 M em tolueno, 13,67 mmol) e diiodometano (1,10 ml, 13,67 mmol), após 18 h a 60°C dá origem ao composto do título sob a forma de um sólido amorfo (650 mg). MS (m/e): 372 (M+H).

f: Ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

Seguindo o método do exemplo 54g, utilizando (+)-(E)-{2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-ciclopropil}-metanol (0,64 g, 1,72 mmol) e 1 h a 0°C após a adição do óxido de crómio a reacção é parada por adição da solução saturada de bicarbonato de sódio, extrai-se com acetato de etilo, cristaliza-se por adição de TBME e acetato de etilo e é originado o composto do título sob a forma de um sólido cinzento (480 mg). MS (m/e): 386 (M+H).

g: (5-Clorotiazol-2-ilamida) do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

Dissolve-se ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (0,43 g, 1,1 mmol) em 9,5 ml de THF, adiciona-se TBTU (0,39 g, 1,23 mmol) e trietilamina (0,42 ml, 3,5 mmol) e agita-se durante 10 minutos à temperatura ambiente. Adiciona-se sal do ácido clorídrico da 5-clorotiazol-2-ilamina (0,22 g, 1,23 mmol) e agita-se durante a noite à

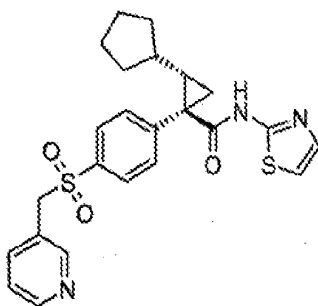
temperatura ambiente. Dilui-se a mistura com acetato de etilo e lava-se com ácido clorídrico 1 N. Separa-se a camada orgânica e lava-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seguido de solução saturada de cloreto de sódio. Filtra-se através de papel de filtro hidrofóbico e remove-se o solvente sob vácuo. Então purifica-se este material ainda mais por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente de 0-10% de etanol em diclorometano, cristaliza-se o material com acetona e TBME para dar origem ao composto do título sob a forma de cristais brancos (0,11 g). ^1H RMN (CDCl_3) δ = 0,70 - 0,88 (m, 1H), 1,25-1,32 (m, 1H), 1,33-1,51 (m, 4H), 1,62-1,72 (m, 4H), 1,75-1,86 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,72-7,80 (m, 2H), 8,16-8,30 (bs, 1H), 8,31-8,37 (bs, 1H), 8,57-8,63 (m, 1H), MS (m/e): 502 (M+H).

Exemplo 40: Separação da (5-clorotiazol-2-ilamida) do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico nos seus enantiómeros

Adiciona-se ácido clorídrico (5-6 M em isopropanol) (0,066 ml) a uma suspensão de (5-clorotiazol-2-ilamida) do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (0,11 g, 0,22 mmol) em metanol (3,1 ml). Concentra-se o sólido sob vácuo. O sal cloridrato da (5-clorotiazol-2-ilamida) do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossul-

fonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico pode ser separado nos seus enantiómeros através de cromatografia numa coluna Chiralpak AD, eluindo com 30% de isopropanol em hexano. Com as condições dadas, o primeiro enantiómero a eluir é o enantiómero 1. Dissolve-se cada enantiómero em diclorometano, lava-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seguido de solução saturada de cloreto de sódio. Filtra-se através de papel de filtro hidrofóbico, remove-se o solvente sob vácuo e cristaliza-se com éter dietílico e etanol para dar origem aos enantiómeros puros. ^1H -RMN e dados espectrais de massa dos enantiómeros são idênticos aos do racemato descrito no exemplo 39g.

Exemplo 41: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



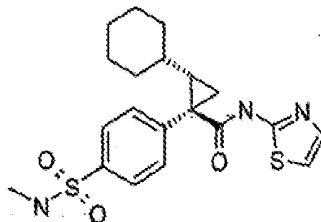
Seguindo o método do exemplo 39g, a reação de ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (0,345 g, 0,89 mmol) em 7,6 ml de THF, com TBTU (0,316 g, 0,99 mmol), trietilamina (0,216 ml, 1,79 mmol) e 2-aminotiazole (98,6 mg, 0,99 mmol) e purificação por cromatografia e cristalização a partir de metanol dá origem ao composto do título sob a forma de cristais brancos (0,15 g). ^1H -RMN (CDCl_3) δ =

0,71-0,88 (m, 1H), 1,24-1,31 (m, 1H), 1,32-1,52 (m, 4H), 1,56-1,73 (m, 3H), 1,781-85 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,73-7,82 (m, 2H), 8,25-8,34 (bs, 1H), 8,35-8,42 (bs, 1H), 8,57-8,63 (m, 1H). MS ((m/e): 468 (M+H).

Exemplo 42: Separação da tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico nos seus enantiómeros

Seguindo o método do exemplo 55, a tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanossulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico pode ser separada nos seus enantiómeros. Sob as condições dadas, o primeiro enantiómero a ser eluído é o enantiómero 1. ¹H-RMN e dados espectrais de massa dos enantiómeros são idênticos aos do racemato descrito no exemplo 41.

Exemplo 43: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metilsulfamoil-fenil)-ciclopropanocarboxílico



a: 4-Bromo-N-metilbenzenossulfonamida

Adiciona-se uma solução de cloreto de 4-bromobenzenossulfonilo (5,0 g, 19,2 mmol) em 10 ml de THF à

temperatura ambiente a uma solução de metilamina (9,6 ml, 2 M em THF, 19,2 mmol) e trietilamina (2,72 ml, 19,2 mmol) ao longo de um período de 60 min e agita-se durante 18 h. Adiciona-se mais metilamina (9,6 ml, 2M em THF, 19,2 mmol) e trietilamina (2,72 ml, 19,2 mmol) e agita-se durante 18 h. Evapora-se o solvente sob vácuo e adiciona-se diclorometano. Lava-se a camada orgânica com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seguido de solução saturada de cloreto de sódio. Filtra-se através de papel de filtro hidrofóbico e remove-se o solvente sob vácuo. Purifica-se mais este material através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente de 0-50% de acetato de etilo em hexano para dar origem ao composto do título (3,75 g) sob a forma de um sólido branco. MS (m/e): 251 (M+H).

b: (E)-4-(2-Ciclo-hexil-1-hidroxi-metilvinil)-N-metilbenzenossulfonamida

Aquece-se uma suspensão de 4-bromo-N-metilbenzenossulfonamida (0,51 g, 2,0 mmol), (E)-3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (0,81 g, 3,06 mmol), fluoreto de cério (0,93 g, 6,12 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (230 mg, 0,2 mmol) em 12 ml de THF a 60°C durante 4 h. Remove-se o solvente sob vácuo e adiciona-se acetato de etilo, lava-se a camada orgânica com água seguido de solução saturada de cloreto de sódio. Filtra-se através de um papel de filtro hidrofóbico e remove-se o solvente sob vácuo. Purifica-se mais o resíduo resultante por cromatografia em coluna,

eluindo com um gradiente de 100:0 a 35:65 de hexanos:acetato de etilo para dar origem ao composto do título (0,51 g) sob a forma de um sólido cinzento. MS (m/e): 310 (M+H).

c: (+)-(E)-4-(2-Ciclo-hexil-1-hidroximetil-ciclo-propil)-N-metilbenzenossulfonamida

Adiciona-se uma solução 1,1 m de dietil-zinco em tolueno (3,5 mL, 3,89 mmol) à temperatura ambiente a uma solução de (E)-4-(2-Ciclo-hexil-1-hidroximetilvinil)-N-metilbenzenossulfonamida (300 mg, 0,97 mmol) em 13 mL de tolueno. Após se completar a adição aquece-se a 60°C, adiciona-se diiodometano (0,31 mL, 3,89 mmol) ao longo de um período de 1 h e agita-se durante 72 h a essa temperatura. Arrefece-se de volta à temperatura ambiente, adiciona-se outra porção de dietil-zinco (3,5 mL, 3,89 mmol), aquece-se a 60°C, adiciona-se diiodometano (0,31 g, 3,89 mmol) e agita-se durante 6 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, dilui-se a mistura com acetato de etilo, arrefece-se a 0°C e cuidadosamente adiciona-se ácido clorídrico 1 N. Separam-se as duas fases e lava-se a camada orgânica com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seguido de solução saturada de cloreto de sódio. Filtra-se através de um papel de filtro hidrofóbico e remove-se o solvente sob vácuo. Purifica-se o resíduo resultante através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 30:70 de hexanos:acetato de etilo para se obter (+)-(E)-4-(2-ciclo-hexil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-metilbenzenossulfonamida (53 mg) sob a forma

de produto em bruto. (O produto em bruto obtém (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol). MS (m/e): 324 (M+H).

d: Ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metilsulfamoilfenil)-ciclopropanocarboxílico

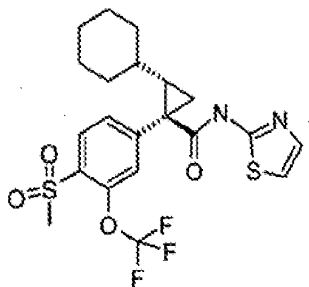
Seguindo o método do exemplo 54 g, utilizando (+)-(E)-4-(2-ciclo-hexil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-metilbenzenossulfonamida (0,34 g, 1,05 mmol) e 45 min a 0°C após a adição de óxido de crómio, a reacção é parada por adição de solução saturada de bicarbonato de sódio, extraí-se a pH 4 com acetato de etilo. A camada orgânica é lavada com solução aquosa a 5% de ácido cítrico e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, filtrada através de papel de filtro hidrofóbico e concentrada sob vácuo. Cristalização por adição de diclorometano e hexano dá origem ao composto do título em bruto sob a forma de um sólido branco (318 mg). (O produto em bruto obtém ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfamoilfenil)-ciclopropanocarboxílico). MS (m/e): 355 (M+H₂O).

e: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metilsulfamoilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Seguindo o método do exemplo 39g, a reacção do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metilsulfamoilfenil)-ciclopropanocarboxílico (0,226 g, 0,65 mmol) em 5,7 ml de THF, com TBTU (0,236 g, 0,74 mmol), trietilamina (0,162 ml,

1,34 mmol) e 2-aminotiazole (74,2 mg, 0,74 mmol) e purificação através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:TBME e então através de HPLC preparativa (Microsorb™ 60 C18, eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de água /+0,1% TFA): acetoni-trilo) dá origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (4,0 mg) sob a forma de sal de TFA. ¹H-RMN (CDCl₃) δ = 0,17-0,35 (m, 1H), 0,79-0,97 (m, 2H), 0,98-1,79 (m, 10H), 2,00-2,14 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 4,18-4,93 (bs, 4H), 6,98-7,08 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,49 -7,61 (m, 2H), 7,84-7,94 (m, 2H). MS (m/e): 420 (M+H).

Exemplo 44: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonil-3-trifluorometoxifenil)-ciclopropanocarboxílico



a: 4-Bromo-1-metanossulfonil-2-trifluorometoxibenzeno

Seguindo o método do exemplo 9a, a reacção de 4-bromo-2-trifluorometoxibenzenotiol (1,0 g, 3,48 mmol) com iodometano (0,238 ml, 3,82 mmol) e carbonato de potássio (0,528 g, 3,82 mmol) em 13 ml de acetona, seguido de oxidação tal como descrito no exemplo 39c, utilizando 4-bromo-1-metilsulfanil-2-trifluorometoxibenzeno (0,78 g,

2,72 mmol) e oxone® (2,17 g, 3,54 mmol), agitando durante a noite à temperatura ambiente, adição de oxone® (0,84 g, 1,37 mmol), agitação durante a noite, adição de oxone® (0,84 g, 1,37 mmol) e agitação ao longo de três dias à temperatura ambiente dá origem ao composto do título sem mais cromatografia sob a forma de um sólido branco (0,81 g). MS (m/e): 220 (M+H).

b: (E)-3-Ciclo-hexil-2-(4-metanossulfonil-3-trifluorometoxifenil)-prop-2-en-1-ol

Aquece-se a suspensão de 4-bromo-1-metanossulfonil-2-trifluorometoxibenzeno (0,71 g, 2,23 mmol), (E)-3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (0,77 g, 2,91 mmol), solução aquosa 2 M de carbonato de sódio (2,2 ml, 4,4 mmol) e aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (164 mg, 2,13 mmol) em 5,7 ml de DMF a 80°C durante 2 h. Dilui-se a mistura com acetato de etilo, separa-se a camada orgânica, lava-se esta com água seguido de solução saturada de cloreto de sódio. Filtra-se através de papel de filtro hidrofóbico e remove-se o solvente sob vácuo. Purifica-se ainda mais o resíduo resultante através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 30:70 de hexanos:acetato de etilo para dar origem ao composto do título (0,75 g) sob a forma de um óleo amarelo. MS (m/e): 396 (M+H₂O).

c: (+)-(E)-[2-Ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonil-3-trifluorometoxifenil)-ciclopropil]-metanol

Seguindo o método do exemplo 43c, a reacção de (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-metanossulfonil-3-trifluorometoxifenil)-prop-2-en-1-ol (0,7 g, 1,85 mmol) em tolueno (24,5 ml), com uma solução 1,1 M de dietil-zinco em tolueno (6,73 ml, 7,4 mmol) e diiodometano (0,59 ml, 7,4 mmol) e quatro vezes a adição de dietil-zinco em tolueno (6,73 ml, 7,4 mmol) e diiodometano (0,59 ml, 7,4 mmol) ao longo de um período de seis dias e purificação através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 20:80 de hexanos:TBME, dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo sem cor (0,2 g). MS (m/e): 393 (M+H).

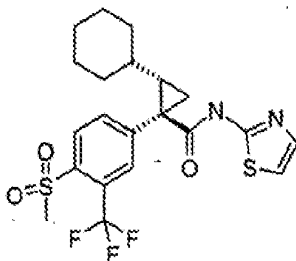
d: Ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonil-3-trifluorometoxifenil)-ciclopropanocarboxílico

Seguindo o método do exemplo 54g, utilizando (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonil-3-trifluorometoxifenil)-ciclopropil]-metanol (0,187 g, 0,48 mmol) e 70 min a 0°C após a adição de óxido de crómio a reacção é parada por adição de solução saturada de bicarbonato de sódio, extrai-se com acetato de tilo. A camada orgânica é lavada com solução aquosa a 5% de ácido cítrico e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é filtrada através de papel de filtro hidrofóbico e concentrada sob vácuo, para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (180 mg). MS (m/e): 424 (M+H₂O).

e: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonil-3-trifluorometoxifenil)-ciclopropanocarboxílico

Seguindo o método do exemplo 39g, a reacção do ácido (+)-(E)-3-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonil-3-trifluorometoxifenil)-ciclopropanocarboxílico (90 mg, 0,22 mmol) em 1,89 ml de THF, com TBTU (78 mg, 0,24 mmol), trietilamina (53,5 µl, 0,44 mmol) e 2-aminotiazole (24,4 mg, 0,24 mmol) e purificação por cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 50:50 de hexanos:acetato de etilo dá origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (50 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,17-0,33 (m, 1H), 0,81-1,28 (m, 7H), 1,49-1,82 (m, 5H), 2,02-2,14 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 8,14-8,20 (m, 1H). MS (m/e): 489 (M+H).

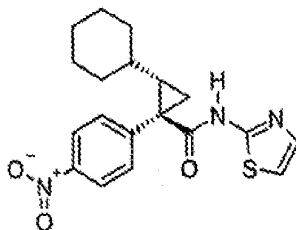
Exemplo 45: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonil-3-trifluorometoxifenil)-ciclopropanocarboxílico



Seguindo o método do exemplo 39g, ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonil-3-trifluorometilfenil)-ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,25 mmol) em 2,1 ml de

THF, com TBTU (87 mg, 0,27 mmol) e purificação através de cromatografia em coluna, eluindo com um gradiente de 100:0 a 50:50 de hexanos:acetato de etilo seguido de cromatografia radial com diclorometano saturado com amoníaco como eluente, dá origem ao composto do título sob a forma de cristais brancos (8,2 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,11-0,28$ (m, 1H), $0,81-1,32$ (m, 7H), $1,58-1,85$ (m, 5H), $2,05-2,19$ (m, 1H), $3,30$ (s, 3H), $6,93-6,99$ (m, 1H), $7,32-7,39$ (m, 1H), $7,82-7,88$ (m, 1H), $7,91-7,96$ (m, 1H), $8,26-8,36$ (bs, 1H), $8,37-8,44$ (m, 1H). MS (m/e): 473 (M+H).

Exemplo 46: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-nitrofenil)-ciclopropanocarboxílico



Adiciona-se tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,60 g, 0,52 mmol) a uma solução de 1-bromo-4-nitrobenzeno (0,76 g, 3,76 mmol) e (E)-3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,13 g, 4,24 mmol) em dioxano (20 ml). Adiciona-se fluoreto de céσιο (1,75 g, 12 mmol) e agita-se a mistura reaccional durante 12 h a 80°C . Deixa-se a mistura reaccional a arrefecer até á temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e lava-se com água. Separam-se as camadas. Seca-se a fase orgânica com sulfato

de sódio, filtra-se e concentra-se. Purifica-se o resíduo através de cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 95:5 a 7:3 de hexanos:acetato de etilo para obter o composto do título (0,67 g). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 1,05-1,72 (m, 10H), 1,89-2,04 (m, 1H), 4,28-4,36 (m, 2H), 5,61-5,69 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 8,18-8,26 (m, 2H).

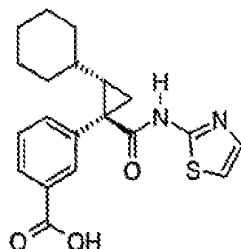
b: (+)-(E)-[2-Ciclo-hexil-1-(4-nitrofenil)-ciclopropil]-metanol

Adiciona-se uma solução de dietil-zinco (0,76 ml, 1,1 M, 0,84 mmol) e diiodometano (0,14 ml, 1,74 mmol) a uma solução de (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ol (55 mg, 0,21 mmol) em tolueno (2 ml). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 12 h. Dilui-se a mistura com acetato de etilo. Lava-se a mistura primeiro com HCl 1N e então com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Separam-se as camadas e seca-se a fase orgânica com sulfato de magnésio. Filtra-se e concentra-se. Purifica-se o produto em bruto através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente de 95:5 a 7:3 de hexanos:acetato de etilo para se obter o composto do título (24 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,15-0,34 (m, 1H), 0,78-1,77 (m, 13H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,89-4,01 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 2H), 8,09-8,25 (m, 2H).

c: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-nitrofenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se ácido sulfúrico concentrado (4,8 ml) a uma solução de óxido de crómio (5,32 g) em água (5 ml) e então dilui-se a solução resultante com água até um volume total de 20 ml. Adiciona-se 1,3 ml desta solução gota a gota a uma solução de (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(4-nitro-fenil)-ciclopropil]-metanol (240 mg, 0,87 mmol) em acetona (26 ml). Agita-se a mistura reaccional drante 2 h à temperatura ambiente. Dilui-se com água para dissolver todos os sais de crómio (III), e neutraliza-se a solução com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Extrai-se a solução com acetato de etilo (3 x 100 ml). Secam-se os extractos orgânicos combinados com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se para se obter o ácido [MS (m/e): 244 (M-H-44)] sob a forma de um sólido branco. Ao ácido adiciona-se 2-aminotiazole (101 mg, 1,01 mmol), TBTU (320 mg, 1,00 mmol) e THF (10 ml). Arrefece-se a solução a 0°C e adiciona-se trietilamina (0,25 ml, 1,78 mmol). Agita-se a solução durante 12h, e então concentra-se sob vácuo. Purifica-se o resíduo através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente de 95:5 a 7:3 de hecanos:acetato de etilo para se obter o composto do título sob a forma de um sólido branco (252 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,17-0,36 (m, 1H), 0,81-1,32 (m, 7H), 1,50-1,71 (m, 3H), 1,72-1,84 (m, 2H), 2,03-2,17 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 8,27-8,34 (m, 2H), 8,34-8,45 (m, 1H). MS (m/e): 372 (M+H).

Exemplo 47: Ácido (+)-(E)-3-[2-ciclo-hexil-1-(ti-

axol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzóico**a: Éster metílico do ácido (E)-3-(2-ciclo-hexil-1-hidroxi-metilvinil)-benzóico**

Seguindo o método do exemplo 46a, a reacção de Suzuki do éster metílico do ácido 3-bromobenzóico (1,05 g, 4,88 mmol) com (E)-3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,48 g, 5,56 mmol) na presença de tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,32 g, 0,28 mmol) e fluoreto de cézio (2,2 g, 14 mmol) em dioxano (15 ml) dá origem ao composto do título (1,0 g). MS (m/e): 257 (M+H-H₂O).

b: Éster metílico do ácido (E)-3-(2-ciclo-hexil-1-(hidroximetil-ciclopropil)-benzóico

Seguindo o método do exemplo 46b, a ciclopropilação do éster metílico do ácido (E)-3-(2-ciclo-hexil-1-hidroxi-metilvinil)-benzóico (160 mg, 0,58 mmol) com dietil-zinco em tolueno (2,0 ml, 1,1 M, 2,20 mmol) e diiodometano (0,36 ml, 4,47 mmol) em tolueno (3 ml) à temperatura ambiente dá origem ao composto do título (102 mg) sob a

forma de um sólido branco. MS (m/e): 271 (M+H-H₂O).

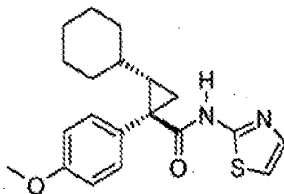
c: Éster metílico do ácido (E)-3-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-1-iloxicarbonil)-ciclopropil]-benzóico

Seguindo o método do exemplo 46c, a oxidação do éster metílico do ácido (E)-3-(2-ciclo-hexil-1-(hidroximetil-ciclopropil)-benzóico (102 mg, 0,35 mmol) com reagentes de Jones (0,49 ml) em acetona (8 ml) e subsequente ligação do ácido com 2-aminotiazole (41 mg, 0,41 mmol) na presença de TBTU (131 mg, 0,41 mmol) e trietilamina (0,1 ml, 0,71 mmol) em THF (4 ml) dá origem ao composto do título (123 mg). MS (m/e): 385 (M+H).

d: Ácido (±)-(E)-3-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzóico

Dissolve-se o éster metílico do ácido (E)-3-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-1-iloxicarbonil)-ciclopropil]-benzóico (21 mg, 0,06 mmol) em THF (1 ml), adiciona-se hidróxido de sódio aquoso (0,1 ml, 1,0 M, 0,1 mmol) e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1-2 dias. Remove-se o THF, ajusta-se o pH da mistura aquosa a pH 1 com HCl 1N, filtra-se e concentra-se para se obter o composto do título (13 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ = 0,21-0,42 (m, 1H), 0,70-2,07 (m, 13H), 6,87-6,99 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,76-7,87 (m, 1H), 8,21-8,31 (m, 1H), 10,86-11,23 (bs, 1H). MS (m/e): 371 (M+H).

Exemplo 48: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(4-metoxifenil)]-ciclopranocarboxílico



a: (E)-3-Ciclo-hexil-2-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ol

Seguindo o método do exemplo 46a, a reação de Suzuki de 1-bromo-4-metoxibenzeno (0,65 g, 3,48 mmol) com (E)-3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,05 g, 3,94 mmol) na presença de tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,25 g, 0,22 mmol) e fluoreto de céσιο (1,69 g, 11 mmol) em dioxano (20 ml) dá origem ao composto do título (0,5 g). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,92-2,15 (m, 10H), 2,62-2,77 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,23-4,29 (m, 2H), 6,02-6,11 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 2H).

b: (+)-(E)-[2-Ciclo-hexil-1-(4-metoxifenil)-ciclopropil]-metanol

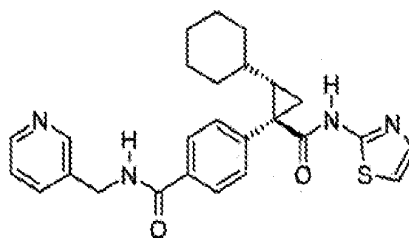
Seguindo o método do exemplo 46b, a ciclopropanação de (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ol (108 mg, 0,44 mmol) com dietil-zinco em tolueno (1,5 ml, 1,1 M, 1,65 mmol) e diiodometano (0,27 ml, 3,35 mmol) em

tolueno (2 ml) à temperatura ambiente dá origem ao composto do título (45 mg). MS (m/e): 243 (M+H-H₂O).

c: (+)-(E)-[Tiazol-2-ilamida do ácido 2-ciclo-hexil-1-(4-metoxifenil)-ciclopropanocarboxílico]

Seguindo o método do exemplo 46c, a oxidação de (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(4-metoxifenil)-ciclopropil]-metanol (45 mg, 0,17 mmol) com reagente de Jones (0,24 ml) em acetona (5 ml) e ligação subsequente do ácido com 2-aminotiazole (18 mg, 0,18 mmol) na presença de TBTU (62 mg, 0,19 mmol) e tretilamina (50 µl, 0,36 mmol) em THF (2 ml) dá origem ao composto do título (11 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ = 0,31-0,48 (m, 1H), 0,77-1,70 (m, 11H), 1,80-2,05 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,86-7,01 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 3H), 8,49-8,61 (bs, 1H). MS (m/e): 357 (M+H).

Exemplo 49: (+)-(E)-[2-Ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-N-piridin-3-ilmetilbenzamida



a: Éster metílico do ácido (E)-4-(2-ciclo-hexil-1-hidroximetilvinil)-benzóico

Seguindo o método do exemplo 46a, a ligação de

Suzuki do éster metílico do ácido 4-bromobenzóico (1,05 g, 4,88 mmol) com (E)-3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,48 g, 5,56 mmol) na presença de tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,35 g, 0,30 mmol) e fluoreto de céσιο (2,1 g, 14 mmol) em dioxano (15 ml) dá origem ao composto do título (1,0 g). MS (m/e): 275 (M+H).

b: Éster metílico do ácido (+)-(E)-4-(2-ciclo-hexil-1-hidroximetilciclopropil)-benzóico

Seguindo o método do exemplo 46b, a ciclopropanação do éster metílico do ácido (E)-4-(2-ciclo-hexil-1-hidroximetilvinil)-benzóico (207 mg, 0,72 mmol) com dietil-zinco em tolueno (2,6 ml, 1,1 M, 2,86 mmol) e diiodometano (0,46 ml, 5,71 mmol) em tolueno (3 ml) à temperatura ambiente dá origem ao composto do título (142 mg) sob a forma de um sólido branco. MS (m/e): 289 (M+H).

c: Éster metílico do ácido (+)-(E)-4-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzóico

Seguindo o método do exemplo 46c, a oxidação do éster metílico do ácido (+)-(E)-4-(2-ciclo-hexil-1-hidroximetilciclopropil)-benzóico (142 mg, 0,49 mmol) com reagente de Jones (0,68 ml) em acetona (11 ml) e subsequente ligação do ácido com 2-aminotiazole (56 mg, 0,56 mmol) na presença de TBTU (186 mg, 0,58 mmol) e trietilamina (0,14 ml, 1,00 mmol) em THF (4 ml) dá origem ao composto do título (153

mg). MS (m/e): 385 (M+H).

d: Ácido (+)-(E)-4-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzóico

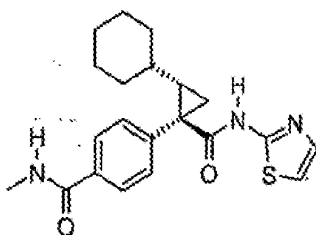
Seguindo o método do exemplo 47d, a hidrólise do éster metílico do ácido (+)-(E)-4-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzóico (14 mg, 0,04 mmol) em THF (1 ml) com solução aquosa de hidróxido de sódio (0,1 ml, 1,0 M, 0,1 mmol) dá origem ao composto do título (10 mg). MS (m/e): 371 (M+H).

e: (+)-(E)-[2-Ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-N-piridin-3-ilmetilbenzamida

Coloca-se HOAt (30 mg, 0,22 mmol) num vaso reaccional. Adiciona-se ácido (+)-(E)-4-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzóico (12 mg, 0,03 mmol), Pl-EDC-resina (100 mg) e cloreto de metileno (1,5 ml). Agita-se durante 30 min e então adiciona-se 3-(aminometil)-piridina (11 µl, 0,11 mmol). Agita-se a mer durante 2 dias. Adiciona-se Pl-EDA-resina e agita-se a mistura durante a noite. Filtra-se, emxagua-se a resina com cloreto de metileno e concentra-se o filtrado. Purifica-se o resíduo através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente de 1:1 de hexanos: acetato de etilo para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (13 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ = 0,23-0,41 (m, 1H), 0,70-1,86 (m, 12H), 1,97-2,13 (m, 1H), 4,66-4,77 (m, 2H), 6,57-6,70 (m, 1H), 6,89-6,97 (m, 1H), 7,28-7,56 (m,

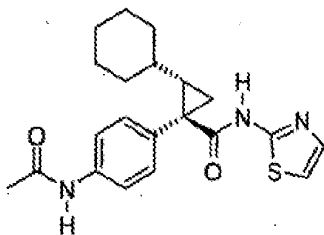
2H), 7,70-7,79 (m, 1H), 7,81-7,92 (m, 2H), 8,36-8,73 (m, 3H). MS (m/e): 461 (M+H).

Exemplo 50: (+)-(E)-4-[2-Ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-N-metilbenzamida



Seguindo o método do exemplo 49e, a ligação peptídica do ácido (+)-(E)-4-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzóico (14 mg, 0,04 mmol) com metilamina em THF (42 μ l, 2,0 M, 0,08 mmol) na presença de HOAt (20 mg, 0,15 mmol) e Pl-EDC-resina (110 mg) dá origem ao composto do título (12 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,23-0,39 (m, 1H), 0,75-1,88 (m, 12H), 1,95-2,13 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 3H), 6,14-6,30 (bs, 1H), 6,86-6,95 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,74-7,88 (m, 2H), 8,36-8,53 (ns, 1H). MS (m/e): 384 (M+H).

Exemplo 51: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-1-(4-acetilaminofenil)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico



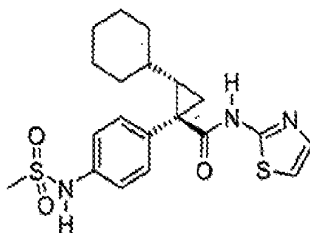
a: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-1-(4-aminofenil)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico

Dissolve-se tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-nitrofenil)-ciclopropanocarboxílico (250 mg, 0,67 mmol) em MeOH (50 ml). Adiciona-se Pd (10% sobre carbono, 70 mg) e agita-se a mistura reaccional sob atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente durante 2-3 dias. Filtra-se através de celite® e concentra-se o filtrado para se obter o composto do título sob a forma de um sólido esbranquiçado (217 mg). MS (m/e): 342 (M+H).

b: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-1-(4-acetilaminofenil)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico

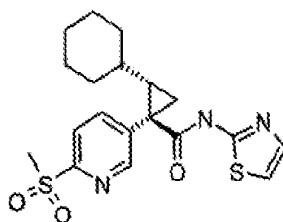
Seguindo o método do exemplo 49e, a ligação peptídica da tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-1-(4-aminofenil)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico (15 mg, 0,04 mmol) com ácido acéteico (5 µl, 0,09 mmol) na presença de HOAt (21 mg, 0,15 mmol) e Pl-EDC-resina (110 mg) dá origem ao composto do título (14 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ = 0,29-0,46 (m, 1H), 0,76-1,71 (m, 11H), 1,77-1,88 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 6,87-6,96 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 4H), 7,54-7,67 (m, 2H), 8,54 (bs, 1H). MS (m/e): 384 (M+H).

Exemplo 52: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilaminofenil)-ciclopropanocarboxílico



Dissolve-se tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-1-(4-aminofenil)-2-ciclo-hexilciclopropanocarboxílico (28 mg, 0,08 mmol) em cloreto de metileno (1,5 ml). Arrefece-se a solução a 0°C e adiciona-se trietilamina (34 μ l, 0,24 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (16 μ l, 0,21 mmol). Agita-se a mistura reaccional à a durante 3-4 dias. Dilui-se a mistura reaccional com cloreto de metileno, lava-se a solução com HCl 1N e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Seca-se a fase orgânica com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se. Purifica-se o resíduo através de HPLC preparativa (Xterra C18, 2:3 a 4:1 de acetonitrilo:água + 0,1% TFA) para se obter o composto do título sob a forma de um sólido branco (10 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,23-0,44 (m, 1H), 0,86-1,72 (m, 11H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,93-2,07 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 6,90-6,97 (m, 1H), 7,02 (bs, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 3H), 8,73 (bs, 1H). MS (m/e): 420 (M+H).

Exemplo 53: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(6-metanossulfonilpiridin-3-il)-ciclopropanocarboxílico



a: 5-Bromo-2-metilsulfanilpiridina

Adiciona-se tiometóxido de sódio (1,0 g, 14,4 mmol) a uma suspensão de 2,5-dibromopiridina (3,1 g, 13 mmol) em DMF (8 ml) à temperatura ambiente. Agita-se durante 2 h à temperatura ambiente, dilui-se com água (20 kl) e extrai-se 2 vezes com MTBE. Secam-se as camadas orgânicas com sulfato de sódio e removem-se os solventes sob vácuo para se obter 2,59 g de 5-bromo-2-metilsulfanilpiridina. MS (m/e): 205 (M+H).

b: 5-Bromo-2-metanossulfonilpiridina

Adiciona-se uma suspensão de oxone® (4,97 g, 8,1 mmol) em 10 ml de água a uma solução de 5-bromo-2-metilsulfanilpiridina (1,1 g, 5,4 mmol) em 10 ml de metanol, agita-se à temperatura ambiente durante 1 h e remove-se o metanol sob vácuo. Extrai-se o resíduo aquoso com diclorometano, secam-se os extractos orgânicos com sulfato de sódio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida para se obter 1,24 g de 5-bromo-2-metanossulfonilpiridina. MS (m/e): 237 (M+H).

c: (E)-3-Ciclo-hexil-2-(6-metanossulfonilpiridin-3-il)-prop-2-en-1-ol

Adiciona-se 5-bromo-2-metanossulfonilpiridina (0,47 g, 2,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-

dicloropaládio(II) (163 mg, 0,2 mmol) e Na₂CO₃ (2,5 ml, 2,0 M, 5,0 mmol) a uma solução de (E)-3-ciclo-hexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (0,53 g, 2,2 mmol) em DMF (10 ml). Agita-se a 80°C durante 18 h, monitoriza-se o fim da reacção por LCMS. Trata-se a mistura reaccional com água e extrai-se 3 vezes com MTBE. Secam-se as camadas orgânicas com sulfato de sódio e removem-se os solventes sob vácuo para se obter 0,72 g de produto em bruto. Purificação por cromatografia de sílica gel eluindo com 10:0 a 8:2 de diclorometano:MTBE dá origem a 350 mg de (E)-3-ciclo-hexil-2-(6-metanossulfonilpiridin-3-il)-prop-2-en-1-ol. MS (m/e): 296 (M+H).

d: (+)-(E)-3-Ciclo-hexil-2-(6-metanossulfonilpiridin-3-il)-prop-2-en-1-ol

Adiciona-se uma solução de dietil-zinco em tolueno (4,55 ml, 1,1 M, 5,0 mmol) a uma solução de (E)-3-ciclo-hexil-2-(6-metanossulfonilpiridin-3-il)-prop-2-en-1-ol (295 mg, 1,0 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 ml). Aquece-se a mistura reaccional a 60°C e adiciona-se diiodometano (0,80 ml, 10 mmol) gota a gota ao longo de 3 h. Então agita-se a mistura reaccional a 60°C durante 16 h. Dado que LCMS mostra uma reacção incompleta, torna a fazer-se a adição com a mesma quantidade de dietil-zinco e diiodometano. Então agita-se a mistura reaccional a 60°C durante 24 h. trata-se a mistura com solução saturada de cloreto de amónio. Lava-se a camada orgânica com solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de Na₂SO₃, seca-se com sulfato de

sódio e removem-se os solventes sob vácuo para se obter 180 mg de produto em bruto. MS (m/e): 310 (M+H).

e: Ácido (+)-(E)-2-Ciclo-hexil-1-(6-metanossulfonilpiridin-3-il)-ciclopropanocarboxílico

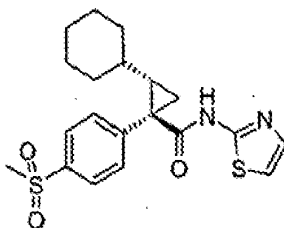
Seguindo o método do exemplo 16g, a reação de (+)-(E)-3-ciclo-hexil-2-(6-metanossulfonilpiridin-3-il)-prop-2-en-1-ol 8170 mg, 0,55 mmol) e reagente de Jones (0,88 ml, 2,2 mmol) dá origem a 42 mg de produto em bruto. MS (m/e): 324 (M+H).

f: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(6-metanossulfonilpiridin-3-il)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se 2-aminotiazole (18 mg, 0,18 mmol), TBTU (58 mg, 0,18 mmol) e trietilamina (0,086 ml, 0,615 mmol) a uma solução de ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(6-metanossulfonilpiridin-3-il)-ciclopropanocarboxílico (40 mg, máx. 0,123 mmol) em THF (3 ml) a 0°C. Agita-se a solução durante 60 h à temperatura ambiente, adiciona-se água (6 ml) e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se a camada orgânica com sulfato de sódio e remove-se o solvente sob vácuo. Purifica-se o produto em bruto através de cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 99:1 a 97:3 de diclorometano:etanol para se obter 9 mg do composto do título. ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,18-0,33 (m, 1H), 0,85-1,36 (m, 6H), 1,52-1,85 (m, 6H), 2,07-2,19 (m, 1H),

3,32 (s, 3H), 6,97 (mc, 1H), 7,35 (mc, 1H), 8,03 (mc, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,79 (s, 1H). MS (m/e): 406 (M+H).

Exemplo 54: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



a: Éster etílico do ácido (E)-3-ciclo-hexilacrílico

Adiciona-se fosfinoacetato de trietilo (185 mg, 821 mmol) a uma suspensão de hidreto de sódio lavado com hexano (34,5 g, 60%, 862 mmol) em THF (1l) a 0°C. Agita-se a mistura reaccional durante 1 h e então arrefece-se a -78°C. Então adiciona-se uma solução de ciclo-hexilmetanal (92,2 g, 821 mmol) em THF (500 ml) gota a gota ao longo de 90 min, mantendo uma temperatura interna de menos do que -68°C. Deixa-se a mistura reaccional a aquecer até à temperatura ambiente durante 18h. Então adiciona-se cuidadosamente à mistura reaccional uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (1 l). Extrai-se a mistura reaccional com éter (3 x 1 l). Combinam-se os extractos e lavam-se com água (2 x 1 l), seguido de solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 l). Então secam-se os

extractos com sulfato de magnésio e concentra-se a solução sob vácuo para dar origem ao composto do título sob a forma de um óleo amarelo (154,8 g). GC-MS (m/e): 182 (M+).

b: Éster etílico do ácido (Z)-2-bromo-3-ciclohexil-acrílico

Adiciona-se uma solução de bromo (43,5 ml, 848 mmol) em tetracloreto de carbono (500 ml) a uma solução de éster etílico do ácido (E)-3-ciclohexil-acrílico (154,5 g, 848 mmol) em diclorometano arrefecido a -10°C de forma a que a temperatura não exceda 0°C. Agita-se a mistura reaccional durante 2 h a -10°C e então adiciona-se trietilamina (143 ml, 1,02 mol), novamente de forma a que a temperatura não exceda 0°C. Deixa-se a mistura reaccional agitada a aquecer até à temperatura ambiente durante a noite. Então dilui-se com diclorometano (500 ml), arrefece-se a mistura resultante a 0°C e então ajusta-se o pH a um valor inferior a 2 através da adição cuidadosa de ácido clorídrico aquoso 1N. Separam-se as duas camadas resultantes e extrai-se a fase aquosa com diclorometano (1 l). Combinam-se o extracto e a primeira camada orgânica, secam-se com sulfato de magnésio e concentra-se sob vácuo para dar origem a um óleo amarelo. Aplica-se uma solução deste óleo em diclorometano numa coluna de sílica gel e elui-se com uma mistura de 1:1 de diclorometano e ciclo-hexano para dar origem ao composto do título sob a forma de um óleo amarelo (103,5 g). MS (m/e): 262 (M+H).

c: Éster etílico do ácido (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-metilsulfanilfenil)-acrílico

Dissolve-se ester etílico do ácido (Z)-2-bromo-3-ciclo-hexil-acrílico (76,4 g, 300 mmol) e ácido 4-(metiltio)-benzeno-borónico (60,5 g, 360 mmol) numa mistura de 1500 ml de tolueno, 500 ml de etanol e solução aquosa 2M de carbonato de sódio (500 ml). Adiciona-se tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (10,4 g, 3%mol) e aquece-se a mistura sob refluxo durante 5 h. Arrefece-se e remove-se o etanol sob vácuo, Reptécnica-se o resíduo entre água (250 ml) e diclorometano (4 x 250 ml). Combinam-se os extractos e seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se. Passa-se através de um tampão de sílica gel com uma mistura de iso-hexano:diclorometano:éter dietílico (92:4:4) para dar origem ao composto do título sob a forma de um óleo turvo (90 g). GC-MS (m/e): 304 (M+).

d: Éster etílico do ácido (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-metanossulfonilfenil)-acrílico

Adiciona-se uma suspensão de oxone® (33 g, 53 mmol) em água (300 ml) a uma solução de éster etílico do ácido (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-metilsulfanilfenil)-acrílico (7,4 g, 24 mmol) em acetona (300 ml). Agita-se durante três h, e então adiciona-se água. Extrai-se a mistura resultante com diclorometano (2 x 500 ml). Combinam-se os extractos, lavam-se os mesmos com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secam-se com sulfato de magnésio e remove-se o

solvente sob vácuo. Aplica-se o resíduo numa coluna de sílica gel, e elui-se com 15:15:70 de uma mistura de diclorometano:acetato de etilo:hexano para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido esbranquiçado (7,35 g). MS (m/e): 337 (M+H).

e: (E)-3-Ciclo-hexil-2-(4-metanossulfonilfenil)-prop-2-en-1-ol

Adiciona-se uma solução de DIBAL em tolueno (36,5 ml, 1,5 M, 54,6 mmol) gota a gota ao longo de uma h a uma solução de éster etílico do ácido (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-metanossulfonilfenil)-acrílico (7,35 g, 21,8 mmol) em THF (200 ml) arrefecido a -78°C. Então deixa-se a mistura reaccional a aquecer lentamente até á temperatura ambiente e agita-se durante 18 h. Adiciona-se metnaol (50 ml) e então removem-se os voláteis sob vácuo. Reptécnica-se o resíduo entre acetato de etilo (200 ml) e água (200 ml). Então extrai-se a camada aquosa com acetato de etilo (2 x 300 ml). Combinam-se as camadas orgânicas, lavam-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 ml), secam-se com sulfato de magnésio e então filtra-se através de celite®. Concentra-se o filtrado para dar origem ao composto do título sob a forma de um óleo (6,0 g). MS (m/e): 295 (M+H).

f: (+)-(E)-[2-Ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropil]-metanol

Adiciona-se uma solução de dietil-zinco em hexanos (93,5 ml, 1,0 M, 93,5 mmol) a uma solução de (E)-3-ciclo-hexil-2-(4-metanossulfonilfenil)-prop-2-en-1-ol (5,5 g, 19 mmol) em tolueno (500 ml). Aquece-se a mistura reaccional a 60°C e então adiciona-se diiodometano (15,1 ml, 187 mmol) gota a gota durante 30 min. Então agita-se a mistura reaccional na presença de ar a 50°C durante 16 h. Dilui-se a mistura com éter (100 ml), arrefece-se a 0°C e cuidadosamente adiciona-se ácido clorídrico 1N. Separam-se as duas fases e extrai-se a camada aquosa com éter (300 ml). Combinam-se o extracto e a primeira camada orgânica e lava-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (500 ml). Seca-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se até se obter um óleo. Redissolve-se este óleo em éter (300 ml) e lava-se a solução resultante com água (2 x 300 ml), seguido de solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 ml). Seca-se com sulfato de magnésio e concentra-se sob vácuo para dar origem a um óleo castanho, que é uma mistura do composto do título e de material de partida por reagir. Submete-se esta mistura novamente às condições reaccionais e isola-se o produto em bruto tal como atrás. Então purifica-se esta material através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente de 1-4% de metanol em diclorometano para dar origem ao composto do título (2,5 g). MS (m/e): 326 (M+H).

g: Ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se ácido sulfúrico concentrado (3,8 ml) a uma solução de óxido de crómio) (4,46 g, 44,6 mmol) em água (5 ml) e então dilui-se a solução resultante com água até um volume total de 16,6 ml. Adiciona-se esta solução a uma solução de (+)-(E)-[2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonylphenyl)-ciclopropil]-metanol (2,5 g, 8,1 mmol) em acetona (50 ml) a 0°C. Após a mistura reaccional ter sido agitada durante duas h, adiciona-se cuidadosamente água (100 ml) e éter (100 ml). Separam-se as duas fases resultantes e extrai-se a camada aquosa com éter (2 x 100 ml). Combina-se a camada orgânica e os extractos, lavam-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 100 ml), e então removem-se os voláteis sob vácuo para dar origem a um produto impuro. Tritura-se este material com metanol para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido breco (1,3 g). MS (m/e): 340 (M+NH₄).

h: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

Adiciona-se 2-aminotiazole (430 mg, 4,25 mmol), TBTU (1,24 g, 3,86 mmol) e trietilamina (1,086 ml, 7,73 mmol) a uma solução de ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (1,25 g, 3,86 mmol) em THF (62 ml). Agita-se a solução durante três h, e então concentra-se sob vácuo. Redissolve-se o resíduo em acetato de eteilo (100 ml) e lava-se a solução resultante com ácido clorídrico 1N (100 ml). Extrai-se a camada aquosa

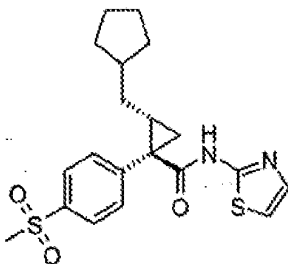
com acetato de etilo (50 ml) e combina-se este extracto com a primeira solução de acetato de etilo. Lava-se a solução resultante com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (100 ml), seguido de solução saturada de cloreto de sódio (100 ml). Seca-se a solução de acetato de etilo com sulfato de magnésio e concentra-se sob vácuo para dar origem a um sólido castanho. Purifica-se ainda mais este material através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com um gradiente de 2:1 a 1:1 de ciclohexano:acetato de etilo para dar origem a um sólido branco (1,08 g). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,89-1,05$ (m, 2H), 1,12-1,22 (m, 2H), 1,28 (mc, 1H), 1,51-1,65 (m, 7H), 1,75 (mc, 2H), 2,02-2,15 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 6,95 (mc, 1H), 7,35 (mc, 1H), 7,64 (mc, 2H), 8,03 (mc, 2H), 8,39 (s, 1H). MS (m/e): 405,1 (M+H).

Exemplo 55: Separação da Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico nos seus enantiómeros tiazol-2-ilamida do ácido 2-(S)-2-ciclo-hexil-1-(R)-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico e Tiazol-2-ilamida do ácido 2-(R)-2-ciclo-hexil-1-(S)-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

A tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico pode ser separada nos seus enantiómeros através de cromatografia numa coluna chiralpak AD, eluindo com etanol. Nas condições dadas, o primeiro enantiómero a eluir é a

tiazol-2-ilamida do ácido 2-(S)-2-ciclo-hexil-1-(R)-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico e o segundo é tiazol-2-ilamida do ácido 2-(R)-2-ciclo-hexil-1-(S)-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico. A estereoquímica absoluta dos enantiómeros foi confirmada por cristalografia. Os dados espectrais de ^1H -RMN e de massa dos enantiómeros são idênticos aos do racemato descrito no exemplo 54.

Exemplo 56: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



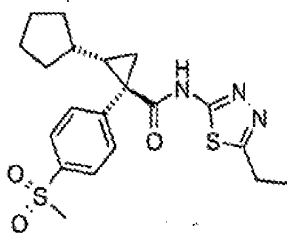
^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ = 0,27-0,11 (m, 1H), 0,94-1,09 (m, 2H), 1,30-1,37 (m, 1H), 1,38-1,57 (m, 5H), 1,58-1,87 (m, 4H), 1,90-2,02 (m, 1H), 3,21-3,25 (s, 3H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,87-7,93 (m, 2H), 11,40-11,49 (s, 1H). MS (m/e): 405 (M+H).

Exemplo 57: Separação da tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico nos seus enantiómeros

A tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico pode

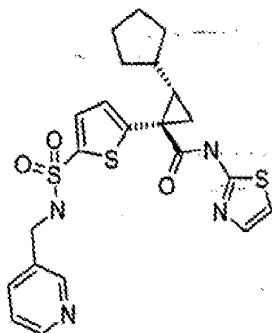
ser separada nos seus enantiómeros através de cromatografia numa coluna DIACEL Chiralpak AD, eluindo com 25% de isopropanol e 75% de hexano. Nas condições dadas, o primeiro enantiómero a eluir é o enantiómero 1. Os dados espectrais de ^1H -RMN e de massa para os enantiómeros são idênticos aos do racemato descrito no exemplo 56.

Exemplo 58: (5-Etil-[1,3,4]-tiazol-2-il)amida do ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



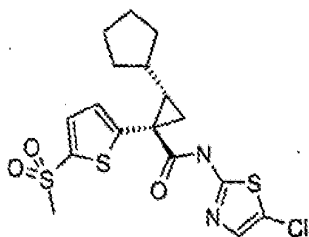
^1H -RMN (CDCl_3) δ = 0,86 (m, 1H), 1,25-1,54 (m, 8H), 1,56-1,75 (m, 4H), 1,79-1,87 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 3,04 (q, 2H), 3,18 (s, 3H), 5m43 (s, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 8,00-8,08 (m, 2H). MS (m/e): 420,1 (M+H).

Exemplo 59: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-{5-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-tiofen-2-il}-ciclopropanocarboxílico



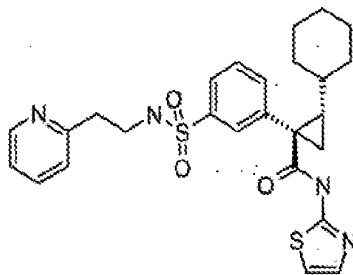
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 1,12-1,30$ (m, 2H), 1,37-1,55 (m, 4H), 1,60-1,75 (m, 3H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,17-2,30 (m, 1H), 4,44-4,51 (m, 2H), 7,10 (mc, 1H), 7,14 (mc, 1H), 7,58 (mc, 2H), 7,74 (mc, 1H), 8,36 (mc, 1H), 8,64 (mc, 1H), 8,91 (s, 1H). MS (m/e): 489,0 (M+H).

Exemplo 60: (5-Cloro-tiazol-2-il)amida do ácido (+)-(Z)-2-ciclopentil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico



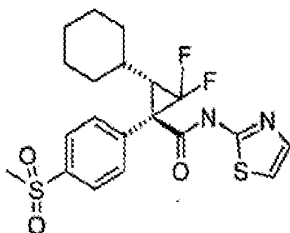
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,85-0,95$ (m, 1H), 1,05-1,18 (m, 1H), 1,24-1,54 (m, 4H), 1,60-1,82 (m, 4H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 7,16 (mc, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,68 (mc, 1H). MS (m/e): 431,0/433,0 (M+H).

Exemplo 61: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-[3-(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,25$ (mc, 1H), $0,77-1,85$ (m, 12H), $2,05$ (mc, 1H), $2,96$ (mc, 2H), $3,42$ (mc, 2H), $6,50$ (mc, 1H), $6,91$ (mc, 1H), $7,11$ (mc, 2H), $7,30$ (mc, 1H), $7,41-7,72$ (m, 3H), $7,90$ (mc, 2H), $8,44$ (mc, 1H). MS (m/e): 511 ((M+H)).

Exemplo 62: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-3-ciclo-hexil-2,2-difluoro-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

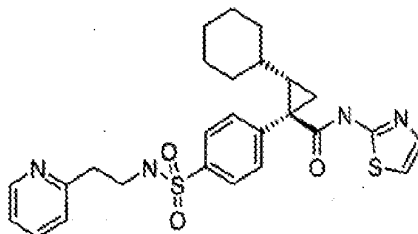


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,81-1,32$ (m, 6H), $1,53-1,81$ (m, 5H), $2,77$ (mc, 1H), $3,08$ (s, 3H), $7,12$ (mc, 1H), $7,53$ (mc, 1H), $7,74$ (mc, 2H), $7,98$ (mc, 2H). MS (m/e): 441 (M+H).

Exemplo 63: Separação da tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-3-ciclo-hexil-2,2-difluoro-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico

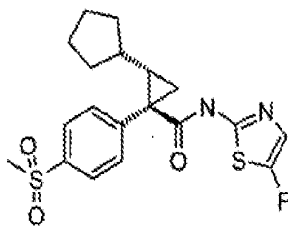
A tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-3-ciclo-hexil-2,2-difluoro-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico pode ser separado nos seus enantiómeros através de cromatografia numa coluna Chiralpak AD, eluindo com hexano TFA 0,05%/isopropanol 75:25. Nas condições dadas o primeiro enantiómero a ser eluído é o enantiómero 1.

Exemplo 64: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-[4(2-piridin-2-iletilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



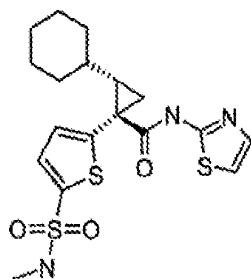
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,16-0,26$ (m, 1H), $0,80-1,83$ (m, 12H), $2,04$ (mc, 1H), $3,01$ (m, 2H), $3,49$ (m, 2H), $6,35$ (b, 1H), $6,93$ (mc, 1H), $7,15$ (mc, 2H), $7,34$ (mc, 1H), $7,54$ (mc, 2H), $7,60$ (mc, 1H), $7,93$ (mc, 2H), $8,50$ (mc, 1H). MS (m/e): 511 (M+H).

Exemplo 65: (5-Fluoro-tiazol-2-il)-amida do ácido (+)-(E)-3-ciclopentil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



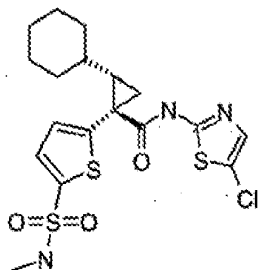
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,74-0,93$ (m, 1H), $1,20-1,73$ (m, 9H), $1,82$ (mc, 1H), $2,13$ (mc, 1H), $3,16$ (s, 3H), $6,93$ (d, 3 Hz, 1H), $7,63$ (mc, 2H), $8,03$ (mc, 2H). MS (m/e): 409 (M+H).

Exemplo 66: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(Z)-2-ciclo-hexil-1-(5-metilsulfamoilfenil)-ciclopropanocarboxílico



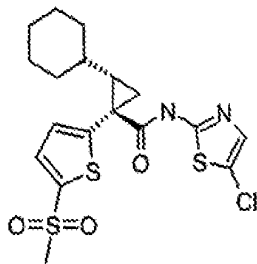
¹H-RMN (CDCl₃) δ = 0,40-0,58 (m, 1H), 0,81-1,35 (m, 7H), 1,52-1,74 (m, 3H), 1,76-1,92 (m, 2H), 2,00-2,16 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 3H), 5,01-5,14 (m, 1H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 8,93-9,13 (bs, 1H). MS (m/e): 426 (M+H).

Exemplo 67: (5-Cloro-tiazol-2-il)-amida do ácido (+)-(Z)-2-ciclo-hexil-1-(5-metilsulfamoiltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico



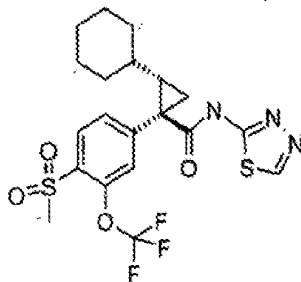
¹H-RMN (CDCl₃) δ = 0,43-0,59 (m, 1H), 0,78-1,37 (m, 7H), 1,47-1,74 (m, 3H), 1,77-1,93 (m, 2H), 1,99-2,13 (m, 1H), 2,78-2,87 (m, 3H), 4,58-4,69 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 8,71-8,86 (bs, 1H). MS (m/e): 460 (M+H).

Exemplo 68: (5-Cloro-tiazol-2-il)-amida do ácido (+)-(Z)-2-ciclo-hexil-1-(5-metanossulfoniltiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico



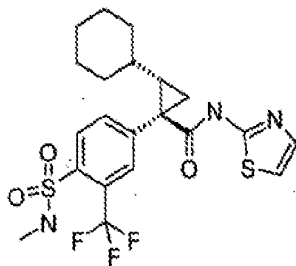
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,41-0,59$ (m, 1H), $0,92-1,28$ (m, 6H), $1,30-1,38$ (m, 1H), $1,51-1,74$ (m, 3H), $1,76-1,87$ (m, 1H), $1,88-1,96$ (m, 1H), $2,01-2,15$ (m, 1H), $3,26$ (s, 3H), $7,16-7,20$ (m, 1H), $7,21$ (s, 1H), $7,67-7,75$ (m, 1H), $8,64-8,85$ (bs, 1H). MS (m/e): 445 (M+H).

Exemplo 69: [1,3,4]-Tiadiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonil-3-trifluorometoxifenil)-ciclopropanocarboxílico



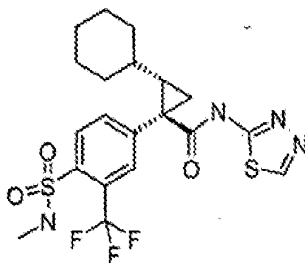
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,20-0,353$ (m, 1H), $0,85-1,34$ (m, 7H), $1,57-1,85$ (m, 5H), $2,03-2,15$ (m, 1H), $3,33$ (s, 3H), $7,48-7,57$ (m, 2H), $8,17-8,23$ (m, 1H), $8,71-8,78$ (bs, 1H), $8,80$ (s, 1H). MS (m/e): 490 (M+H).

Exemplo 70: Tiadiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metilsulfamoil-3-trifluorometilfenil)-ciclopropanocarboxílico



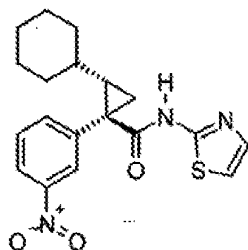
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,11-0,27$ (m, 1H), $0,81-1,31$ (m, 7H), $1,59-1,81$ (m, 5H), $2,05-2,17$ (m, 1H), $2,79$ (d, $J = 5,04$, 3H), $5,25-5,35$ (m, 1H), $6,95-6,98$ (m, 1H), $7,34-7,38$ (m, 1H), $7,73-7,79$ (m, 1H), $8,26-8,31$ (m, 1H), $8,52-8,62$ (bs, 1H). MS (m/e): 488 (M+H).

Exemplo 71: [1,3,4]-Tiadiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metilsulfamoil-3-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarboxílico



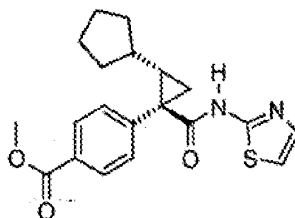
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,13-0,28$ (m, 1H), $0,81-1,28$ (m, 6H), $1,31-1,37$ (m, 1H), $1,51-1,81$ (m, 5H), $2,06-2,18$ (m, 1H), $2,75$ (d, $J = 2,63$, 1H), $5,93-6,05$ (m, 1H), $7,72-7,79$ (m, 1H), $7,86-7,90$ (m, 1H), $8,25-8,32$ (m, 1H), $8,79$ (s, 1H), $9,27-9,37$ (bs, 1H). MS (m/e): 489 (M+H).

Exemplo 72: Tiazol-2-ilamida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-nitrofenil)-ciclopropanocarboxílico



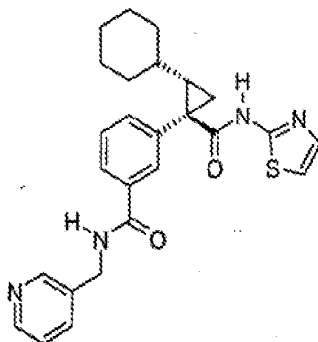
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,18-0,36$ (m, 1H), $0,82-1,33$ (m, 7H), $1,49-1,72$ (m, 3H), $1,73-1,85$ (m, 2H), $2,03-2,18$ (m, 1H), $6,91-6,99$ (m, 1H), $7,31-7,39$ (m, 1H), $7,59-7,72$ (m, 1H), $7,76-7,83$ (m, 1H), $8,24-8,33$ (m, 2H), $8,39-8,51$ (bs, 1H); MS (m/e): 372 (M+H).

Exemplo 73: Éster metílico do ácido (+)-(E)-4-[2-ciclopentil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzónico



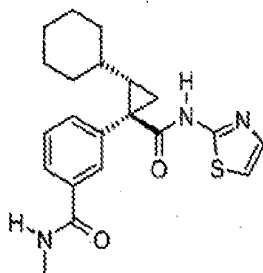
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,80-0,98$ (m, 1H), $1,23-1,83$ (m, 10H), $2,06-2,11$ (m, 1H), $3,98$ (s, 3H), $6,89-6,93$ (m, 1H), $7,48-7,55$ (m, 2H), $8,08-8,16$ (m, 2H), $8,37-8,46$ (bs, 1H). MS (m/e): 371 (M+H).

Exemplo 74: (+)-(E)-3-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida



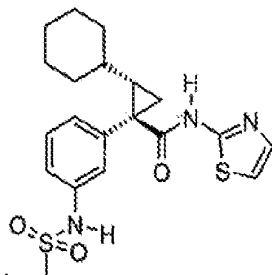
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,22-0,40 (m, 1H), 0,77-1,88 (m, 12H), 1,96-2,11 (m, 1H), 4,58-4,77 (m, 2H), 6,66-6,80 (m, 1H), 6,87-6,95 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,45-7,64 (m, 2H), 7,70-7,83 (m, 2H), 7,86-7,92 (m, 1H), 8,38-8,70 (m, 3H). MS (m/e): 461 (M+H).

Exemplo 75: (+)-(E)-3-[2-ciclo-hexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-N-metil-benzamida



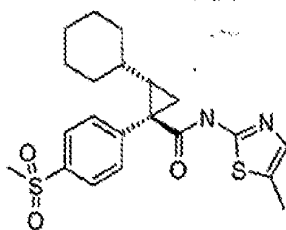
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ = 0,21-0,41 (m, 1H), 0,78-1,75 (m, 11H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,97-2,11 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 3H), 6,10-6,27 (m, 1H), 6,88-6,96 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 8,46 (bs, 1H). MS (m/e): 384 (M+H).

Exemplo 76: Tiazol-2-il-amida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(3-metanossulfonilaminofenil)-ciclopropano-carboxílico



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,24-0,45$ (m, 1H), $0,82-1,74$ (m, 11H), $1,78-1,89$ (m, 1H), $1,95-2,08$ (m, 1H), $3,05$ (s, 3H), $6,69$ (s, 1H), $6,93-6,99$ (m, 1H), $7,14-7,23$ (m, 2H), $7,29-7,46$ (m, 3H), $9,68-10,24$ (bs, 1H). MS (m/e): 420 (M+H).

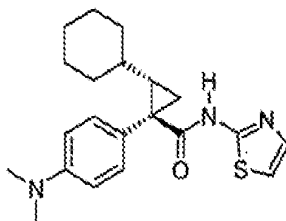
Exemplo 77: (5-Metiltiazol-2-il)-amida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



Seguindo o método do exemplo 39g, a reação de ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico (15 mg, 0,05 mmol) com TBTU (16,4 mg, 0,05 mmol), trietilamina (9,5 mg, 0,10 mmol) e 5-metiltiazol-2-ilamina (5,83 g, 0,05 mmol) em 1,0 ml de THF e eluindo com um gradiente de 100:0 a 0:100 de hexano:acetato

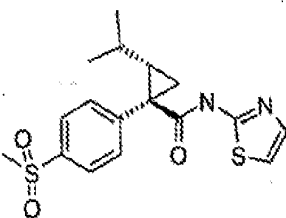
de etilo dá origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco (4,7 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,15-0,33$ (m, 1H), $0,79-1,82$ (m, 12H), $1,99-2,12$ (m, 1H), $2,34-2,40$ (m, 3H), $3,15$ (s, 3H), $6,98$ (s, 1H), $7,57-7,67$ (m, 2H), $7,97-8,07$ (m, 2H). MS (m/e): 419 (M+H).

Exemplo 78: Tiazol-2-il-amida do ácido (+)-(E)-2-ciclo-hexil-1-(4-dimetilaminofenil)-ciclopropanocarboxílico



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) $\delta = 0,38-0,56$ (m, 1H), $0,78-1,71$ (m, 11H), $1,80-1,99$ (m, 2H), $3,00$ (s, 6H), $6,67-6,78$ (m, 2H), $6,84-6,92$ (m, 1H), $7,17-7,26$ (m, 2H), $7,28-7,37$ (m, 1H), $8,52-8,87$ (bs, 1H). MS (m/e): 370 (M+H).

Exemplo 78: Tiazol-2-il-amida do ácido (E)-2-isopropil-2-(4-metanossulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico



a) (E)-4-metil-2-(4-metilsulfanilfenil)-pentenoato de etilo utilizando ácido 4-(metiltio)-fenilborónico e

(Z)-2-iodo-4-metilpent-2-enoato de etilo de acordo com o Procedimento Geral IIb.

b) (E)-4-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)-pentenoato de etilo de acordo com o Procedimento Geral IIIb.

c) (E)-2-(4-Metanossulfonilfenil)-4-metil-2-penten-1-ol de acordo com o Procedimento Geral IV.

d) (E)-2-(4-Metanossulfonilfenil)-(2-isopropilciclopropil)-metanol, de acordo com o Procedimento Geral V; purificação através de cromatografia rápida, eluindo com hexanos: acetato de etilo (1:1) dá origem ao composto do título sob a forma de um óleo sem cor.

e) Ácido (E)-2-isopropil-2-(4-metilsulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico, de acordo com o Procedimento Geral VI, sólido sem cor.

f) Tiazol-2-ilamida do ácido (E)-2-isopropil-2-(4-metilsulfonilfenil)-ciclopropanocarboxílico, de acordo com o Procedimento Geral VIIa, sólido sem cor, MS (M^+H)=365.

Os compostos do presente invento podem ser utilizados como medicamentos em medicina humana e veterinária. Os compostos podem ser administrados através de várias vias, por exemplo, através das vias oral ou rectal, topi-

camente ou parentericamente, por exemplo através de injeção e são usualmente empregues sob a forma de uma composição farmacêutica.

Tais composições podem ser preparadas através de métodos bem conhecidos na técnica farmacêutica e compreendem normalmente, pelo menos, um composto activo em associação com um diluente ou portador farmacêuticamente aceitável. Ao produzir as composições do presente invento, o ingrediente activo será usualmente misturado com um portador ou diluído com um portador, e/ou encerrado num portador que pode, por exemplo, estar na forma de uma cápsula, saqueta, papel ou outro recipiente. Quando o portador serve como diluente, este pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que actua como veículo, excipiente ou meio para o ingrediente activo. Deste modo, a composição pode estar sob a forma de comprimidos, lozangos, saquetas, cachets, elixires, suspensões, soluções, xaropes, aerosóis (como meio sólido ou líquido), unguentos contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto activo, cápsulas de gelatina moles ou duras, supositórios, soluções e suspensões para injeção e pós embalados de forma estéril.

Alguns exemplos de portadores adequados são a lactose, dextrose, óleos vegetais, álcoois benzílicos, alquilenoglicóis, polietilenoglicóis, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono tais como amido e geléia de petróleo, sacarose, sorbitol, manitol, amidos,

goma arábica, fosfato de cálcio, alginatos, goma de tragacanto, gelatina, xarope, metilcelulose, metil e propil-hidrobenzoato, talco, estearato de magnésio e óleo mineral. Os compostos de fórmula I podem ser também liofilizados e os liofilizados obtidos utilizados, por exemplo, para a produção de preparações para injeção. As preparações indicadas podem ser esterilizadas e/ou podem conter auxiliares tais como lubrificantes, conservantes, estabilizantes e/ou agentes de molhabilidade, emulsionantes, sais para afectar a pressão osmótica, substâncias tampão, corantes, agentes de sabor e/ou um ou mais compostos activos, e.g. uma ou mais vitaminas. As composições do invento podem ser formuladas de forma a proporcionar, uma libertação rápida, sustentada ou atrasada do ingrediente activo após administração ao doente, empregando procedimentos bem conhecidos na técnica.

As composições são preferencialmente formuladas numa forma de dosagem unitária, contendo cada dose de cerca de 5 até cerca de 500 mg, mais usualmente de cerca de 25 a cerca de 300 mg, do ingrediente activo. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como doses unitárias para sujeitos humanos e outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada de material activo calculada para produzir o desejado efeito terapêutico, em associação com um portador farmacologicamente aceitável.

Exemplo A

Comprimidos contendo os ingredientes seguintes podem ser produzidos de maneira convencional:

Ingredientes (mg por cápsula)	
Composto de fórmula I-A	10,0-100,0
Lactose	125,0
Amido de milho	75,0
Talco	4,0
Estearato de magnésio	1,0

Exemplo B

Cápsulas contendo os ingredientes seguintes podem ser produzidas de maneira convencional:

Ingredientes (mg por cápsula)	
Composto de fórmula I-A	25,0
Lactose	150,0
Amido de milho	20,0
Talco	5,0

O perfil farmacológico dos presentes compostos pode ser demonstrado como se segue:

Um ensaio de glucocinase (GK) ligada por via enzimática utilizando GK ilhéu humano recombinante purificado foi utilizado para avaliar os efeitos dos activadores. Neste ensaio, a GK cataliza a fosforilação da glucose na

presença de ATP. O produto desta reacção, glucose-6-fosfato, é então oxidado através de um excesso de glucose-6-desidrogenase para produzir gluconato 6-fosfato com uma redução concomitante de NAD^+ em NADH (Davidson e Arion, 1987). A seguir são evidenciadas as duas reacções envolvidas:

Glucose + ATP \rightarrow Glucose-6-P + ADP (Glucocinase)

Glucose-6-P + NAD \rightarrow Gluconato-6-P + NADH (glucose-6-P desidrogenase)

A produção de NADH detectada por absorvância a 340 nm é utilizada para monitorizar a actividade enzimática. A isoforma de GK de ilhéu humano foi expresso em *E. coli* como uma proteína de fusão marcada com $(\text{His})_6$ e purificada com cromatografia de afinidade de quelato metálico (Tiedge et al., 1997). Após purificação o enzima foi armazenado em aliquotas com uma concentração de 0,8 mg/ml em NaH_2PO_4 25 mM, NaCl 150 mM, imidazole 100 mM, DTT 1 mM, glicerol a 50% a -80°C .

O ensaio foi realizado em placas de 96 poços de fundo plano num volume de incubação final de 100 μl . A mistura de incubação consistia de HEPES 25 mM (pH 7,4), KCl 50 mM, MgCl_2 2,5 mM, ditiotreitól 2 mM, glucose-6-fosfato desidrogenase 4 U/ml a partir de *Leuconostoc mesenteroides*, ATP 5 mM, NAD 1 mM e glucose 10 mM. Todos os reagentes eram da Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO). Os compostos de teste foram dissolvidos em DMSO e então adicionados à mistura reaccional dando origem à concentração final de DMSO de 10%.

A reacção foi iniciada por adição de 20 μl de Gk e decirreu durante 20 min a 37°C. A quantidade de NADH formada foi medida como um aumento da absorvânciaa 340 nm utilizando um leitor de microplacas.

A concentração do activador que produziu 50% do aumento máximo na actividade da GK (EC_{50}) foi calculada. Os compostos preferidos descritos nos exemplos possuem um EC_{50} inferior ou igual a 30 μM .

EXEMPLO	EC_{50} (μM)
2	1,18
3	5,46
7	0,70
11	9,32
13	12,65
20	1,90
26	0,36
35	7,61
48	8,69
45	0,16
50	7,61
51	10,48
52	3,82
55 (isómero 1)	0,15
63 (isómero 2)	5,30
73	3,66
77	0,39

Os valores de EC50 mostrados na tabela anterior são em glucose 10 mM.

Referências:

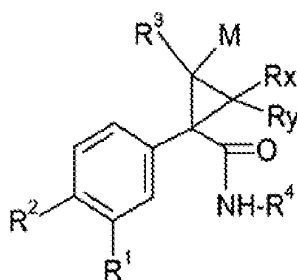
Davidson A.L. e Arion W.J. Factors underlying significant underestimations of glucokinase activity in crude liver extracts: physiological implications of higher cellular activity. Arch. Biochem. Biophys. 253, 156-167, 1987.

Tidge M, Krug U. E Lenzen S. Modulation of human glucokinase intrinsic activity by SH reagents mirrors post-translational regulation of enzyme activity. Biochem. Biophys. Acta 1337, 175-190, 1997.

Lisboa, 6 de Maio de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula



em que

M é hidrogénio, halo, alquilo C₁-C₇, ou perfluoroalquilo C₁-C₇;

R_x e R_y são hidrogénio, halo ou metilo;

R¹ é hidrogénio, halo, nitro, ciano ou perfluoroalquilo C₁-C₇;

R² é halo, alquilo C₁-C₇-sufonilo, R¹⁰-[(CH₂)_y-W]_z ou R¹³-(CH₂)_t-U-;

W é oxigénio, enxofre, -SO- ou -SO₂-;

R¹⁰ é um anel heteroaromático, ligado através de um átomo de carbono no anel, que contém de 5 a 6 membros de anel com de 1 a 2 heteroátomos seleccionados do grupo constituído por oxigénio, enxofre ou azoto, ou

arilo contendo 6 ou 10 átomos de carbono, ou

arilo contendo de 6 átomos de carbono no anel fundidos com um anel heteroaromático contendo 5 ou 6 membros no anel com 1 ou 2 heteroátomos no anel sendo seleccionados do grupo constituído por oxigénio, enxofre ou azoto, ou

um anel ciclo-heteroalquílico de 5 ou 6 membros, que contém de 1 a 2 hetroátomos seleccionados do grupo constituído por oxigénio, enxofre ou azoto, ou

um anel cicloalquílico possuindo 5 ou 6 átomos de carbono, ou

$-NR^{11}R^{12}$, com R^{11} e R^{12} são independentemente hidrogénio ou alquilo C_1-C_7 ;

Y é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4; z é independentemente 0 ou 1;

U é $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHSO_2-$ ou $-SO_2NH-$;

R^{13} no mesmo significado de R^{10} e

perfluoroalquilo C_1-C_7 , alquilo C_1-C_7 , alcoxicarbonilo C_1-C_7 ou

$-NR^{14}R^{15}$, R^{14} e R^{15} são independentemente hidrogénio ou

alquilo C₁-C₇; ou em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heteroaromático de cinco ou seis membros contendo de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de enxofre, oxigénio ou azoto; ou um anel heterocicloalquílico com 5 ou 6 membros, que contém de 1 a 2 heteroátomos seleccionados do grupo constituído por oxigénio, enxofre e azoto;

t é um número inteiro sendo 0, 1, 2, 3 ou 4;

R³ é alquilo C₁-C₇ ou haloalquilo possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou arilalquilo ou -(CH₂)_s-V em que V é um anel de 3 a 8 membros que é cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo possuindo de 3 a 8 átomos de carbono e um heteroátomo seleccionado de oxigénio e enxofre;

s é independentemente 0, 1 ou 2;

R⁴ é seleccionado de tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo ou triazinilo, sendo não substituído, mono ou disubstituído com um substituinte seleccionado do grupo constituído por alquilo C₁-C₇, halo ou -(CH₂)_n-COOR²¹;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

R²¹ é hidrogénio ou alquilo C₁-C₇,

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^4 é tiazolilo ou piridinilo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é hidrogénio ou halo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^2 é sulfonilmetilo ou $R^{10}-[(CH_2)_y-W]_z$ em que W é SO_2 .

5. Composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um diluente ou portador farmacêuticamente aceitável.

6. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, na produção de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia da diabetes do tipo II.

Lisboa, 6 de Maio de 2011

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz ptécnica do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Colowick, S.P. The Enzymes. Academic Press, 1973, vol. 9, 1-48
- Chipkin, S.R. ; Kelly, K.L. ; Ruderman, N.B. Joslin's Diabetes. Lea and Febiger, 1994, 97-115
- Printz, R.G. ; Magnuson, M.A. ; Granner, D.K. Ann. Rev. Nutrition. Annual Review, Inc, 1993, vol. 13, 463-496
- Meglasson, M.D. ; Matschinsky, F.M. Amer. J. Physiol., 1984, vol. 246, E1-E13
- Grupe, A. ; Hultgren, B. ; Ryan, A. et al. Cell, 1995, vol. 83, 68-78
- Ferrie, T. ; Riu, E. ; Bosch, F. et al. FASEB J., 1996, vol. 10, 1213-1218
- Liang, Y. ; Kesavan, P. ; Wang, L. et al. Biochem. J., 1995, vol. 309, 167-173
- Glaser, B. ; Kesavan, P. ; Heyman, M. et al. New England J. Med., 1998, vol. 338, 228-230
- Y. Ichinose et al. Tet. Lett., 1989, vol. 24, 3155
- Y. Ichinose et al. Tet. Lett., 1989, vol. 30 (24), 3155-3158
- I. T. Barnish. J. Med. Chem., 1981, vol. 24, 399-404
- Chain.Pharm.Bull., 1992, vol. 40 (9), 2391-2398
- Hu, Shengkui ; Neckers, Douglas C. J. Org. Chem., 1996, vol. 61, 6407-6415
- Davidson A.L. ; Arion W.J. Factors underlying significant underestimations of glucokinase activity in crude liver extracts: physiological implications of higher cellular activity. Arch. Biochem. Biophys., 1987, vol. 253, 156-167
- Tidge M ; Krug U ; Lenzen S. Modulation of human glucokinase intrinsic activity by SH reagents mirrors post-translational regulation of enzyme activity. Biochem. Biophys. Acta, 1997, vol. 1337, 175-190