



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1501815 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 307/16 (2006.01) **C07D 309/04** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01) **C07D 213/75** (2006.01)
C07C 275/52 (2006.01) **A61K 31/335** (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01) **A61K 31/425** (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01) **A61K 31/44**
(2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2003.04.14**

(30) Prioridade(s): **2002.04.26 US 376161**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.02.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.22**
001/2007

(73) Titular(es):

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124 CH-4070 BASEL
CH

(72) Inventor(es):

ROBERT FRANCIS KESTER US
RAMAKANTH SARABU US
PAIGE ERIN MAHANEY US
WENDY LEA CORBETT US
JOSEPH SAMUEL GRIMSBY US

(74) Mandatário:

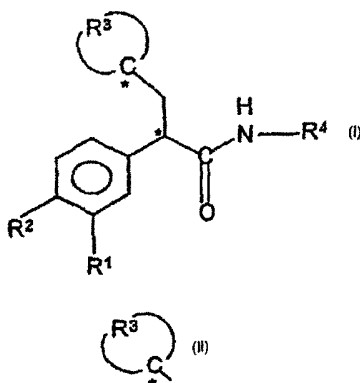
JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FENILACETAMIDAS SUBSTITUÍDAS E A SUA UTILIZAÇÃO COMO ACTIVADORES DE GLICOCINASE**

(57) Resumo:

RESUMO

FENILACETAMIDAS SUBSTITUÍDAS E A SUA UTILIZAÇÃO COMO ACTIVADORES DE GLICOCINASE



A presente invenção tem por objecto compostos de fórmula geral (I); na qual a fórmula geral (II) representa um grupo substituído, um grupo oxa-cicloalquilo ou um grupo tia-cicloalquilo, compostos esses que são activadores de glicocinase úteis no tratamento da diabetes do tipo II.

DESCRIÇÃO

FENILACETAMIDAS SUBSTITUÍDAS E A SUA UTILIZAÇÃO COMO ACTIVADORES DE GLICOCINASE

A glicocinase (GC) é uma das quatro hexocinases que se encontram nos mamíferos [Colowick, S. P., em *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, NY, páginas 1-48, 1973]. As hexocinases catalisam a primeira etapa no metabolismo da glicose, isto é, a conversão de glicose em glicose-6-fosfato. A glicocinase tem uma distribuição celular limitada, encontrando-se principalmente nas células β pancreáticas e nas células do parênquima do fígado. Além disso, a GC é uma enzima de controlo da taxa do metabolismo da glicose nestes dois tipos de células, que são conhecidas por desempenharem papéis críticos na homeostase da glicose de 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, Philadelphia, PA, páginas 97-115, 1994]. A concentração de glicose à qual a GC demonstra uma actividade semi-máxima é de, aproximadamente, 8 mM. As outras três hexocinases são saturadas com glicose a concentrações muito inferiores (<1 mM). Por isso, o fluxo de glicose através da via da GC sobe à medida que os níveis de concentração de glicose no sangue aumentam, desde uma situação de jejum (5 mM) até a uma fase pós-prandial ($\approx$ 10-15 mM), que se segue 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 verificações contribuíram ao longo de uma década para a hipótese de que a GC tem funções como um sensor de glicose nas células β e nos hepatócitos (Meglasson, M. D. e

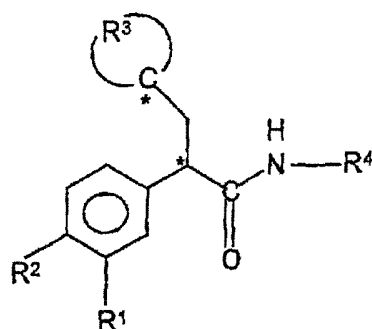
Matschinsky, F. M. *Amer. J. Physiol.* **246**, E1-E13, 1984). Nos últimos anos, estudos em animais transgênicos confirmaram que a GC na verdade desempenha um papel crítico na homeostase da glicose em todo o corpo. Os animais que não expressam GC morrem no prazo de alguns dias após o nascimento com diabetes severa, enquanto que os animais que sobreexpressam GC têm uma tolerância aumentada em relação à glicose (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 na exposição à glicose está associado, através da GC nas células β , a uma secreção aumentada de insulina e, nos hepatócitos, a uma deposição aumentada de glicogénio e talvez a uma diminuição da produção de glicose.

A verificação que de que a diabetes do tipo II se inicia na maturidade da juventude (MODY-2), é causada pela perda de mutações de função no gene de GC, sugere que GC também funciona como um sensor da glicose nos seres humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al., *Biochem. J.* **309**, 167-173, 1995). Uma evidência adicional que suporta um importante papel para a GC na regulação do metabolismo da glicose em seres humanos, foi dada pela identificação de pacientes que expressam uma forma mutante de GC com uma actividade enzimática acrescida. Estes pacientes exibiram uma hipoglicémia de jejum associada com um nível elevadamente inadequado 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 de GC não se verifiquem na maioria dos pacientes com a diabetes do tipo II, os compostos que activam a GC e por isso aumentam a sensibilidade do sistema sensor de GC, serão úteis no tratamento da hiperglicémia característica de todas as diabetes do tipo II. Os activadores de glicocinase vão aumentar o fluxo do metabolismo da glicose nas células β e nos hepatócitos, o que

estará acoplado com uma secreção aumentada de insulina. Esses agentes serão úteis para o tratamento da diabetes do tipo II.

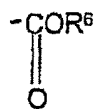
A patente de invenção WO 00 58293 A, descreve derivados de 3-cicloalquil-2-fenil-propionamida, que são activadores de glicocinase com uma secreção aumentada de insulina no tratamento da diabetes do tipo II. A patente de invenção WO 02 08209 A, descreve derivados de fenil-acetamida em que um grupo cicloalquilo ou heterociclilo está ligado, por via de um oxigénio polar, um átomo de enxofre, um grupo sulfonilo ou carbonilo à acetamida, que são activadores de glicocinase.

A presente invenção tem por objecto um composto, compreendendo uma amida de fórmula geral:



I

na qual os símbolos R^1 e R^2 representam, independentemente, átomos de hidrogénio ou de halogéneo, grupos amino, hidroxiamino, ciano, nitro, alquilo inferior, grupos de fórmula geral $-OR^5$,



perfluoro-alquilo inferior, (alquil inferior)-tio, perfluoro-(alquil inferior)-tio, (alquil inferior)-sulfonilo, perfluoro-(alquil inferior)-sulfonilo, (alquil inferior)-sulfinilo, ou sulfonamido; o símbolo R^3 representa um grupo alquilo não ramificado, com uma cadeia com 4-5 átomos de

carbono ou um grupo heteroalquilo não ramificado, com uma cadeia de 3-4 átomos de carbono mais um átomo de oxigénio ou de enxofre em que a cadeia, em combinação com o átomo de carbono a que está ligada, forma um anel com cinco ou seis átomos no núcleo e

quando a cadeia não contém heteroátomos,

um átomo de carbono da cadeia está substituído com uma parte seleccionada no grupo que consiste em hidroxil, oxo, hidroxil-imino, metoxil-imino, átomos de halogénio, grupos metoxil e acetoxil ou

um átomo de carbono da cadeia está duplamente substituído com um hidroxil e um grupo alquilo inferior ou está duplamente substituído com átomos de halogénio

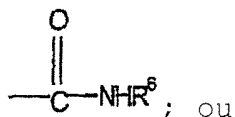
quando a cadeia contém um átomo de O como heteroátomo,

a cadeia está insubstituída e

quando a cadeia contém um átomo de S como heteroátomo,

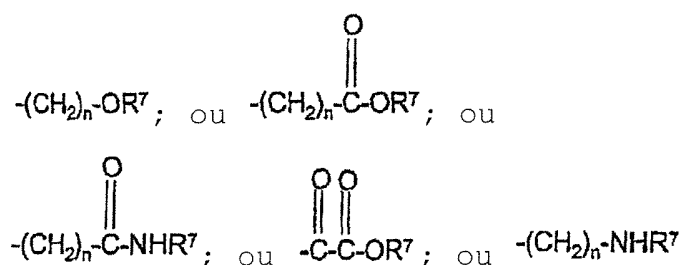
a cadeia está insubstituída ou o heteroátomo de S da cadeia está substituído por um grupo oxo;

o símbolo R^4 representa um grupo de fórmula geral



um anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo, insubstituído ou mono-substituído, ligado por um átomo de

carbono do anel ao grupo amina indicado, anel heteroaromático esse com cinco ou seis átomos no núcleo, que contém de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de enxofre, oxigénio ou azoto, sendo um dos heteroátomos azoto, o que está adjacente ao átomo de carbono do anel de ligação; sendo o referido anel heteroaromático, mono-substituído na posição do átomo de carbono do anel, que não está adjacente ao referido átomo de carbono de ligação com um substituinte seleccionado no grupo que consiste em grupos alquilo inferior, átomos de halogéneo, grupos nitro, ciano, perfluoro-alquilo inferior, amido-óxima, ou grupos de fórmula geral



o símbolo n representa 0, 1, 2, 3 ou 4;

o símbolo R⁵ representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior ou perfluoro-alquilo inferior; o símbolo R⁶ representa um grupo alquilo inferior; e o símbolo R⁷ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior;

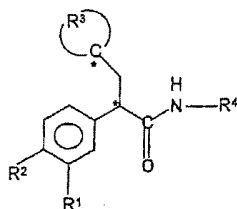
* indica um átomo de carbono assimétrico;

ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de fórmula geral I têm mostrado que activam a glicocinase *in vitro*. Os activadores de glicocinase são úteis para aumentar a secreção de insulina no tratamento da diabetes do tipo II.

A presente invenção também tem por objecto uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula geral I e um veículo e/ou adjuvante aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Além disso, a presente invenção tem por objecto a utilização desses compostos como substâncias activas sob o ponto de vista terapêutico, assim como, a sua utilização para a preparação de medicamentos para o tratamento ou a profilaxia da diabetes do tipo II. A presente invenção tem ainda por objecto processos para a preparação dos compostos de fórmula geral I.

Com mais detalhe, a presente invenção tem por objecto um composto, compreendendo uma amida de fórmula geral:



I

na qual os símbolos R^1 e R^2 representam, independentemente, átomos de hidrogénio ou de halogéneo, grupos amino, hidroxiamino, ciano, nitro, alquilo inferior, grupos de fórmula geral $-OR^5$,



perfluoro-alquilo inferior, (alquil inferior)-tio, perfluoro-(alquil inferior)-tio, (alquil inferior)-sulfonilo, perfluoro-(alquil inferior)-sulfonilo, (alquil inferior)-sulfinilo, ou sulfonamido; O símbolo R^3 representa um grupo alquilo não ramificado, com uma cadeia com 4-5 átomos de carbono ou um grupo heteroalquilo não ramificado, com uma cadeia de 3-4 átomos de carbono mais um átomo de oxigénio ou de enxofre em que a cadeia, em combinação com o átomo de

carbono a que está ligada, forma um anel com cinco ou seis átomos no núcleo e

quando a cadeia não contém heteroátomos,

um átomo de carbono da cadeia está substituído com uma parte seleccionada no grupo que consiste em hidroxí, oxo, hidroxí-imino, metoxí-imino, átomos de halogéneo, grupos metoxí e acetoxí ou

um átomo de carbono da cadeia está duplamente substituído com um hidroxí e um grupo alquilo inferior ou está duplamente substituído com átomos de halogéneo

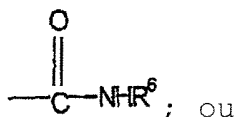
quando a cadeia contém um átomo de O como heteroátomo,

a cadeia está insubstituída e

quando a cadeia contém um átomo S como heteroátomo,

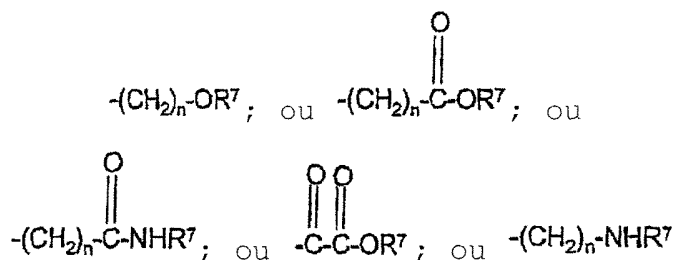
a cadeia está insubstituída ou o heteroátomo de S da cadeia está substituído por um grupo oxo;

o símbolo R^4 representa um grupo de fórmula geral



um anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo, insubstituído ou mono-substituído, ligado por um átomo de carbono do anel ao grupo amina indicado, anel heteroaromático esse com cinco ou seis átomos no núcleo, que contém de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de enxofre, oxigénio ou azoto, sendo um dos heteroátomos azoto o que está

adjacente ao átomo de carbono do anel de ligação; sendo o referido anel heteroaromático, mono-substituído na posição do átomo de carbono do anel, que não está adjacente ao referido átomo de carbono de ligação com um substituinte selecciona num grupo que consiste em grupos alquilo inferior, átomos de halogéneo, grupos nitro, ciano, perfluoro-alquilo inferior, amido-óxima, ou grupos de fórmula geral



o símbolo n representa 0, 1, 2, 3 ou 4;

o símbolo R⁵ representa um átomo de hidrogénio, grupos alquilo inferior ou perfluoro-alquilo inferior; o símbolo R⁶ representa um grupo alquilo inferior; e o símbolo R⁷ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior;

* indica um átomo de carbono assimétrico;

ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

No composto de fórmula geral I, "*" ilustra átomos de carbono que sai assimétricos na sua maior parte ou em todas as espécies de fórmula geral I. O composto de fórmula geral I pode estar presente quer como um racemato ou nas configurações isoladas "R" ou "S" nos carbonos assimétricos indicados. Os enantiómeros "R" são os preferidos.

Tal como se utiliza ao longo do presente pedido de invenção, a expressão "alquilo inferior" inclui tanto os

grupos alquilo de cadeia linear como de cadeia ramificada, que comportam de 1 a 7 átomos de carbono, tal como os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, preferencialmente, metilo e etilo. Tal como se utiliza aqui, o termo "halogéneo ou halo", a menos que seja indicado de outra forma, designa os quatro átomos de halogéneo, isto é, átomos de flúor, cloro, bromo e iodo. Tal como se utiliza aqui, "perfluoro-alquilo inferior" significa qualquer grupo alquilo inferior, em que todos os átomos de hidrogénio do grupo alquilo inferior estão substituídos por átomos de flúor. Entre os grupos de perfluoro-alquilo inferior os preferidos são os grupos trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc., sendo especialmente preferido, o trifluorometilo.

Tal como se utiliza aqui, o termo "arilo", significa grupos de hidrocarbonetos aromáticos mononucleares de arilo, tais como, grupos fenilo, toloilo, etc., que podem estar insubstituídos ou substituídos em uma ou mais posições com átomos de halogéneo, grupos nitro, alquilo inferior ou alcoxi inferior e grupos arilo polinucleares, tais como, grupos naftilo, antrilo e fenantrilo, que podem estar insubstituídos ou substituídos com um ou mais dos grupos mencionados antes. Os grupos arilo preferidos são os grupos arilo mononucleares substituídos e insubstituídos, particularmente, o grupo fenilo. Tal como se utiliza aqui, a expressão "alcoxi inferior", inclui tanto grupos alcoxi de cadeia linear como de cadeia ramificada, que comportam de 1 a 7 átomos de carbono, tal como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, preferencialmente, metoxi e etoxi. O termo "arilalquilo", indica um grupo alquilo, preferencialmente, alquilo inferior, em que um dos átomos de hidrogénio pode estar substituído por um grupo arilo. Exemplos de grupos arilalquilo são os grupos benzilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-clorobenzilo, 4-metoxibenzilo e similares.

Tal como se utiliza aqui, a expressão "ácido alcanóico inferior", indica ácidos alcanóicos inferiores contendo de 2 a 7 átomos de carbono, tais como, ácido propiónico, ácido acético e similares. O termo "alcanoílo inferior" indica grupos alcanoílo monovalentes, com 2 a 7 átomos de carbono, tais como, propionilo, acetilo e similares. A expressão "ácidos aróicos", indica ácidos arilalcanóicos, em que arilo tem o significado definido antes e alcanóico contém de 1 a 6 átomos de carbono. O termo "aroílo" indica ácidos aróicos em que o grupo arilo tem o significado definido antes, com o grupo hidrogénio da parte COOH eliminado. Entre os grupos aroílo preferidos, está o benzoílo.

Durante o decurso das reacções de síntese, os vários grupos funcionais, tais como, o grupo ácido carboxílico livre ou hidroxí, podem ser protegidos por via de um éster hidrolisável convencional ou grupos éter de protecção. Tal como se utiliza aqui, a expressão "grupos éster hidrolisáveis ou grupos éter de protecção, designa qualquer grupo éster ou éter utilizado convencionalmente, para a protecção de ácidos ou de álcoois carboxílicos, que podem ser hidrolisados para originar o respectivo grupo carboxi ou hidroxí. Exemplos de ésteres úteis para esses fins, são aqueles em que as partes acilo derivam de um ácido alcanóico inferior, alcanóico-arilo inferior ou (alcano inferior)-dicarboxílico. Entre os ácidos activados que podem ser utilizados para formar esses grupos, estão os anidridos de ácido, os halogenetos de ácido, preferencialmente, os cloretos de ácido ou os brometos de ácido derivados de ácidos arilalcanóicos ou alcanóicos inferiores. Exemplos de anidridos são os anidridos derivados de ácidos monocarboxílicos, tais como, anidrido acético, anidrido do ácido benzóico e anidridos de ácidos (alcano inferior)-dicarboxílicos, por exemplo, anidrido succínico, assim como, formatos de cloro, por exemplo, cloroformato de

triclorometilo e sendo o preferido, o cloroformato de etilo. Um grupo éter de protecção apropriado para álcoois é, por exemplo, o éter de tetra-hidropiraniolo, tal como, os éteres 4-metoxi-5,6-di-hidroxi-2H-piraniolo. Outros são os aroilmetiléteres, tais como, éteres de benzilo, benzidrilo ou tritilo ou éteres de α -alcoxi inferior-alquilo inferior, por exemplo, éteres de metoximetilo ou éteres alílicos ou siliéteres de alquilo, tal como, trimetilsililéter.

A expressão "grupo de protecção de amino", designa qualquer grupo de protecção de amino, que possa ser clivado para originar o grupo amino livre. Os grupos de protecção preferidos, são os grupos de protecção de amino convencionais utilizados na síntese de péptidos. Especialmente preferidos, são os grupos de protecção de amino, que são cliváveis em condições medianamente ácidas, a um pH de cerca de 2 até 3. Os grupos de protecção de amino particularmente preferidos incluem t-butil-carbamato (BOC), carbamato de benzilo (CBZ) e carbamato de 9-fluorenilmétilo (Fmoc).

O anel heteroaromático definido pelo símbolo R^4 , pode ser um anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo, insubstituído ou mono-substituído, comportando de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados no grupo que consiste em átomos oxigénio, azoto ou enxofre e ligado por um átomo de carbono do anel à amina do grupo amida indicado. O anel heteroaromático contém um primeiro heteroátomo de azoto adjacente ao átomo de carbono do anel de ligação, se estiver presente, sendo os outros heteroátomos átomos de enxofre, oxigénio ou azoto. Esses anéis heteroaromáticos incluem, por exemplo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo e pirazolilo. Entre os anéis heteroaromáticos preferidos estão os grupos piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo. Estes anéis heteroaromáticos que

constituem o grupo representado pelo símbolo R^4 , estão ligados por via de um átomo de carbono do anel ao grupo amida, para formar as amidas de fórmula geral I. O átomo de carbono do anel aromático, que está ligado por via da ligação da amida para formar o composto de fórmula geral I, não pode conter qualquer substituinte.

Quando o símbolo R^4 representa um anel heteroaromático com cinco átomos no núcleo, insubstituído ou monosubstituído, os anéis preferidos são aqueles que contêm um heteroátomo de azoto, adjacente ao átomo de carbono do anel de ligação e um segundo heteroátomo adjacente ao átomo de carbono do anel de ligação ou adjacente ao referido primeiro heteroátomo. Os anéis heteroaromáticos com cinco átomos no núcleo preferidos contêm 2 ou 3 heteroátomos, sendo especialmente preferidos os grupos tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo e tiadiazolilo. Quando o anel heteroaromático é um heteroaromático com 6 átomos no núcleo, o anel está ligado por meio de um átomo de carbono do anel ao grupo amina indicado, estando um heteroátomo de azoto adjacente ao átomo de carbono do anel de ligação. Os anéis heteroaromáticos com seis átomos no núcleo preferidos, incluem, por exemplo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo e triazinilo.

A expressão "sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico", tal como se utiliza aqui, incluem qualquer sal tanto com ácidos inorgânicos como orgânicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, tais como, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfônico, ácido para-tolueno-sulfônico e similares. A expressão "sais aceitáveis sob o ponto de vista

farmacêutico", também inclui qualquer sal de base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, tal como, sais de amina, sais de trialkilamina e similares. Esses sais podem ser formados bastante facilmente por um especialista na matéria, utilizando técnicas padrão.

O anel com cinco ou seis átomos no núcleo, formado por combinação do grupo representado pelo símbolo R^3 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R^3 está ligado, referido aqui como o grupo $-CH<R^3$, é um grupo polar. O anel com cinco ou seis átomos no núcleo pode consistir apenas em átomos de carbono ou pode conter um heteroátomo, seleccionado entre átomos de oxigénio ou enxofre. Se um anel com cinco ou seis átomos no núcleo contiver um heteroátomo, todos os átomos de carbono no anel estarão saturados com átomos de hidrogénio. Se o heteroátomo for um átomo de S, então o átomo de S está eventualmente substituído com um grupo oxo. Se o anel de cinco ou seis átomos no núcleo não contém heteroátomos, um átomo de carbono da cadeia está substituído com uma parte seleccionada no grupo que consiste em grupos hidroxil, oxo, hidroxil-imino, metoxil-imino, átomos de halogénio, grupos metoxil e acetoxil ou um átomo de carbono da cadeia está duplamente substituído com um grupo hidroxil e um grupo alquilo inferior ou está duplamente substituído com átomos de halogénio. Esses anéis com cinco ou seis átomos no núcleo incluem tetra-hidrofuranos, tetra-hidropiranos, tetra-hidrotiopiranos, 1-oxo-tetra-hidro-1-tiopiranos, ceto-cicloalquilos, hidroxil-cicloalquilos, metoxil-cicloalquilos, hidroxil-iminocicloalquilos, metoxil-iminocicloalquilos, halo-cicloalquilos e di-halocicloalquilos.

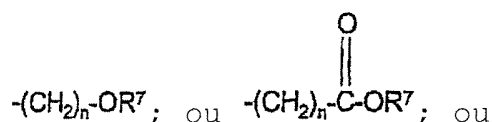
De acordo com um enquadramento da presente invenção, o chamado composto I-A,

o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio, halogéneo ou um grupo perfluoro-alquilo inferior;

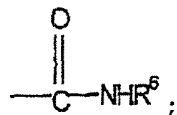
o símbolo R^2 representa um átomo de halogéneo ou um grupo (alquil inferior)-sulfonilo;

o símbolo R^3 tem o significado definido antes;

o símbolo R^4 representa um anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo, insubstituído ou mono-substituído, ligado por um átomo de carbono do anel ao grupo amina indicado, anel heteroaromático esse com cinco ou seis átomos no núcleo, que contém de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de enxofre, oxigénio ou azoto, sendo um dos heteroátomos azoto o que está adjacente ao átomo de carbono do anel de ligação; sendo o referido anel heteroaromático, mono-substituído na posição do átomo de carbono do anel, que não está adjacente ao referido átomo de carbono de ligação com um substituinte selecciona num grupo que consiste em grupos alquilo inferior, átomos de halogéneo, grupos nitro, ciano, perfluoro-alquilo inferior, amido-óxima, ou um grupo de fórmula geral



o símbolo R^4 representa um grupo de fórmula geral



o símbolo n representa 0, 1, 2, 3 ou 4;

o símbolo R^6 representa um grupo alquilo inferior; e o símbolo R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior;

ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Em outros enquadramentos preferidos do composto I-A, o símbolo R^4 representa um grupo de fórmula geral $-\text{CO}-\text{NH}-R^6$ e o símbolo R^3 representa um de: a) uma cadeia de 3 átomos de carbono e 1 átomo de oxigénio, b) uma cadeia de 3 átomos de carbono e 1 átomo de enxofre, c) uma cadeia de 4 átomos de carbono, d) uma cadeia de 4 átomos de carbono e 1 átomo de oxigénio, e) uma cadeia de 4 átomos de carbono e 1 átomo de enxofre, ou f) uma cadeia de 5 átomos de carbono. Os grupos $-\text{CH}<R^3$ podem, eventualmente, ser ainda substituídos, tal como se definiu antes.

Ainda em outros enquadramentos preferidos do composto I-A, o símbolo R^4 representa um grupo tiazolilo insubstituído e o símbolo R^3 representa um de: a) uma cadeia de 3 átomos de carbono e 1 átomo de oxigénio, b) uma cadeia de 3 átomos de carbono e 1 átomo de enxofre, c) uma cadeia de 4 átomos de carbono, d) uma cadeia de 4 átomos de carbono e 1 átomo de oxigénio, e) cadeia de 4 átomos de carbono e 1 átomo de enxofre, ou f) uma cadeia de 5 átomos de carbono. Os grupos $-\text{CH}<R^3$ podem, eventualmente, ser ainda substituídos, tal como se definiu antes.

Ainda em outros enquadramentos preferidos do composto I-A, o símbolo R^4 representa um grupo pirazinilo insubstituído ou mono-substituído e o símbolo R^3 representa um de: a) uma cadeia de 3 átomos de carbono e 1 átomo de oxigénio, b) uma cadeia de 3 átomos de carbono e 1 átomo de enxofre, c) uma cadeia de 4 átomos de carbono, d) uma cadeia de 4 átomos de

carbono e 1 átomo de oxigénio, e) cadeia de 4 átomos de carbono e 1 átomo de enxofre, ou f) uma cadeia de 5 átomos de carbono. Os grupos $-CH<R^3$ podem, eventualmente, ser ainda substituídos, tal como se definiu antes.

Ainda em outros enquadramentos preferidos do composto I-A, o símbolo R^4 representa um grupo piridinilo insubstituído e o símbolo R^3 representa um de: a) uma cadeia de 3 átomos de carbono e 1 átomo de oxigénio, b) uma cadeia de 3 átomos de carbono e 1 átomo de enxofre, c) uma cadeia de 4 átomos de carbono, d) uma cadeia de 4 átomos de carbono e 1 átomo de oxigénio, e) cadeia de 4 átomos de carbono e 1 átomo de enxofre, ou f) uma cadeia de 5 átomos de carbono. Os grupos $-CH<R^3$ podem, eventualmente, ser ainda substituídos, tal como se definiu antes.

Num outro enquadramento preferido, a presente invenção tem por objecto compostos de fórmula geral I, na qual os símbolos R^1 e R^2 representam, independentemente, átomos de hidrogénio ou de halogéneo, tal como, cloro, grupos perfluoro-alquilo inferior, tal como, trifluorometilo ou (alquil inferior)-sulfonilo, tal como, metil-sulfonilo; o símbolo R^3 representa uma cadeia de alquilo não ramificada com 4-5 átomos de carbono ou uma cadeia de heteroalquilo não ramificada com 3-4 átomos de carbono mais 1 átomo de oxigénio ou de enxofre, em que a cadeia, em combinação com o átomo de carbono a que está ligada, forma um anel com cinco ou seis átomos no núcleo e (1) quando a cadeia não contém heteroátomos, um átomo de carbono da cadeia está substituído com uma parte seleccionada no grupo que consiste em hidroxil, oxo, hidroxil-imino, metoxil-imino, átomos de halogéneo, tais como, átomos de flúor, grupos metoxil e acetoxil; ou um átomo de carbono da cadeia está duplamente substituído com um hidroxil e um grupo alquilo inferior, tal como, metilo ou está

duplamente substituído com átomos de halogéneo, tal como átomos de flúor; (2) quando a cadeia contém um átomo de O como heteroátomo, a cadeia está insubstituída; e (3) quando a cadeia contém um átomo de S como heteroátomo, a cadeia está insubstituída ou o heteroátomo de S da cadeia está substituído por um grupo oxo; o símbolo R^4 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NHR^6$ ou um anel heteroaromático, com cinco ou seis átomos no núcleo, insubstituído ou mono-substituído, ligado por um átomo de carbono do anel ao grupo amino indicado, anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo, que contém um ou dois heteroátomos, seleccionados entre átomos de enxofre e de azoto, sendo um dos heteroátomos azoto, o que está adjacente ao átomo de carbono do anel de ligação; sendo o referido anel heteroaromático mono-substituído, mono-substituído na posição do átomo de carbono do anel que não está adjacente ao referido átomo de carbono de ligação, com um substituinte seleccionado no grupo que consiste em alquilo inferior, tal como, metilo, átomos de halogéneo, tal como, cloro e bromo, grupos ciano, amido-óxima ou grupos de fórmula geral $-(CH_2)_n-OR^7$ ou $-(CH_2)_n-C(O)R^7$; o símbolo n representa 0 ou 1; o símbolo R^6 representa um grupo alquilo inferior, tal como, metilo; o símbolo R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, tal como, metilo; * indica um átomo de carbono que é assimétrico ou em todos ou na maior parte dos compostos de fórmula geral I; ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Preferencialmente, os símbolos R^1 e R^2 representam, cada um, independentemente, átomos de halogéneo ou de hidrogénio, tal como cloro, grupos perfluoro-alquilo inferior, tal como, trifluorometilo ou (alquil inferior)-sulfonilo, tal como, metil-sulfonilo. Mais preferencialmente, o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou halogéneo, tal como,

cloro ou um grupo perfluoro-alquilo inferior, tal como, trifluorometilo e o símbolo R^2 representa um átomo de halogéneo, tal como, cloro ou um grupo (alquil inferior)-sulfonilo, tal como, metil-sulfonilo.

Os anéis com cinco ou seis átomos no núcleo preferidos, formados pela combinação do símbolo R^3 e do átomo de carbono ao qual o símbolo R^3 está ligado, são tetra-hidrofuranilo, tal como, tetra-hidrofuran-2-ilo e tetra-hidrofuran-3-ilo, tetra-hidropiranilo, tal como, tetra-hidropiran-2-ilo e tetra-hidropiran-3-ilo, tetra-hidro-tiopiranilo, tal como, tetra-hidro-tiopiran-3(R)-ilo e 1-oxo-hexa-hidro-1 λ^4 -tiopiran-3(R)-ilo e cicloalquilo, tal como, ciclopentilo, 2-hidroxi-ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, 4-hidroxi-ciclopentilo, 2-oxo-ciclopentilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclopentilo, 2-hidroxi-imino-ciclopentilo, 3-hidroxi-imino-ciclopentilo, 4-hidroxi-imino-ciclopentilo, 2-metoxi-imino-ciclopentilo, 3-metoxi-imino-ciclopentilo, 4-metoxi-imino-ciclopentilo, 2-fluorociclopentilo, 3-metoxi-ciclopentilo, 3-acetoxi-ciclopentilo, 2,2-difluoro-ciclopentilo, 3,3-difluoro-ciclopentilo, 3-hidroxi-3-metil-ciclopentilo.

Num enquadramento preferido, o símbolo R^4 representa um anel heteroaromático, com cinco ou seis átomos no núcleo, insubstituído ou mono-substituído, ligado por um átomo de carbono do anel ao grupo amino indicado, anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo esse, que contém um ou dois heteroátomos, seleccionados entre átomos de enxofre e de azoto, sendo que um dos heteroátomos de azoto que está adjacente ao átomo de carbono do anel de ligação; sendo o referido anel heteroaromático mono-substituído, mono-substituído na posição do átomo de carbono do anel que não está adjacente ao referido átomo de carbono de ligação, com um substituinte seleccionado no grupo que consiste em grupos

alquilo inferior, tal como, metilo, átomos de halogéneo, tal como, cloro e bromo, grupos ciano, amido-óxima ou grupos de fórmula geral $-(CH_2)_n-OR^7$ ou $-(CH_2)_n-C(O)R^7$. Noutro enquadramento preferido, o símbolo R^4 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NHR^6$, na qual o símbolo R^6 representa um grupo alquilo inferior, tal como, metilo.

Os anéis heteroaromáticos, com cinco a seis átomos no núcleo representados pelo símbolo R^4 , mais preferidos, são tiazolilo, tal como, tiazol-2-ilo, pirazinilo, tal como, pirazin-2-ilo e piridinilo, tal como, piridin-2-ilo. Os referidos anéis heteroaromáticos com cinco ou seis átomos no núcleo, podem eventualmente estar mono-substituídos num dos átomos de carbono do anel que não seja adjacente ao referido átomo de carbono de ligação, com um substituinte seleccionado no grupo que consiste em grupos alquilo inferior, tal como, metilo, átomos de halogéneo, tal como, cloro e bromo, grupos ciano, amido-óxima ou grupos de fórmula geral $-(CH_2)_n-OR^7$ ou $-(CH_2)_n-C(O)R^7$, em que o símbolo n representa 0 ou 1 e o símbolo R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, tal como, metilo.

Noutro enquadramento preferido, o símbolo R^5 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, tal como, metilo ou perfluoro-alquilo inferior, tal como, trifluorometilo.

Num outro enquadramento preferido, o símbolo R^6 representa um grupo alquilo inferior, tal como, metilo.

Num outro enquadramento preferido, o símbolo R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, tal como, metilo.

Num outro enquadramento preferido, o símbolo n representa 0 ou 1.

Os compostos preferidos, de acordo com a presente invenção, seleccionam-se no grupo que consiste em:

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2-il)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-ureia,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-(2-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-(3-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

Éster de 3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-ciclopentilo,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-Metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

Éster metílico do ácido 6-[2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico,

Ácido 6-[2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico,

N-(5-Hidroximetil-piridin-2-il)-2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-3-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxicar-bami-midoil)-pirazin-2-il]-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-tiopiran-3(3(R)-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(1-oxo-hexa-hidro-1 λ^4 -tiopiran-3(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfo-nil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pira-zin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-metoxi-imino-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-metoxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos mais preferidos, de acordo com a presente invenção, seleccionam-se no grupo que consiste em:

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfo-
nil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pira-
zin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-pira-
zin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-
fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfo-
nil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

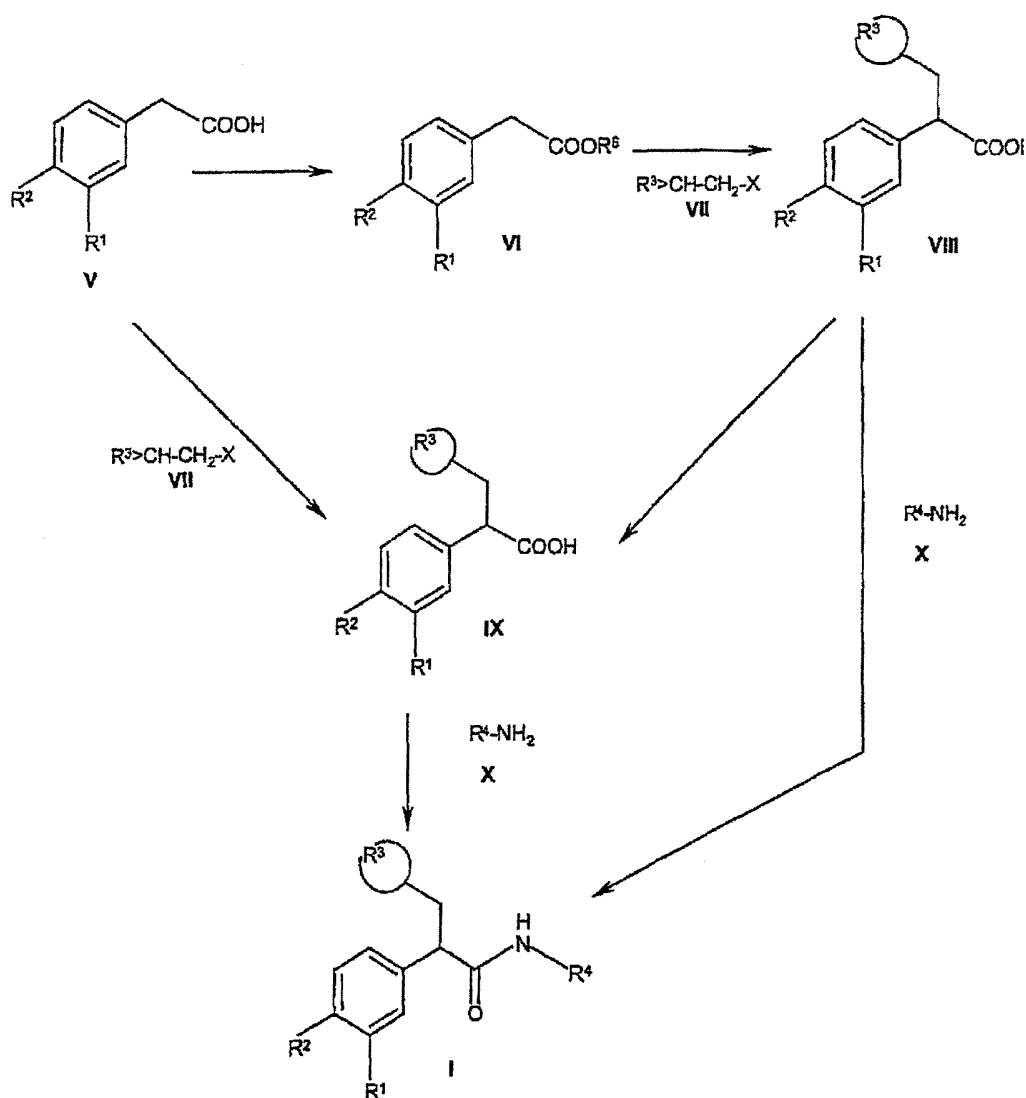
2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pira-
zin-2-il)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista
farmacêutico.

Os compostos mais preferidos, de acordo com a presente
invenção, são 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((R)-
3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida ou 2(R)-(3-
cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-
pirazin-2-il-propionamida e, eventualmente, os seus sais
aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

O composto de fórmula geral I pode preparar-se a partir
do composto de fórmula geral V pelo esquema reaccional que se
segue:

Esquema da Reacção



na qual os símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^6 têm os significados definidos antes.

Os ácidos carboxílicos ou os seus ésteres de alquilo inferior, de fórmulas gerais **V** e **VI**, nas quais um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo nitro, mercapto, metiltio, trifluorometiltio, metil-sulfonilo, amino, átomos de flúor, cloro, bromo, iodo, grupos hidroxí, metoxi, trifluorometoxi, metilo, trifluorometilo e carboxi e o outro representa um átomo de hidrogénio, estão comercialmente disponíveis. Nos casos em que apenas os ácidos

carboxílicos estão disponíveis, e, se necessário, para qualquer outra modificação química para produzir as substituições desejadas nos grupos representados pelos símbolos R^1 e R^2 , os ácidos carboxílicos podem ser convertidos nos ésteres correspondentes de álcoois de alquilo inferior, utilizando quaisquer processos convencionais de esterificação.

Todas as reacções aqui referidas devem ser realizadas nos ésteres de alquilo inferior dos ácidos carboxílicos de fórmula geral VI ou VIII ou podem ser realizadas com os próprios ácidos carboxílicos de fórmula geral V ou IX.

Os compostos de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo amino, podem ser convertidos noutros substituintes, quer antes quer depois da conversão nos compostos de fórmula geral I. A este respeito, os grupos amino podem ser diazotizados para se obter o composto de diazónio correspondente, que pode-se fazer reagir *in situ* com o (alquil inferior)-tiol ou perfluoro-(alquil inferior)-tiol desejados (ver, por exemplo, Baleja, J. D. *Synth. Comm.* **1984**, 14, 215; Giam, C. S.; Kikukawa, K., *J. Chem. Soc, Chem. Comm.* **1980**, 756; Kau, D.; Krushniski, J. H.; Robertson, D. W., *J. Labelled Compd Rad.* **1985**, 22, 1045; Oade, S.; Shinhama, K.; Kim, Y. H., *Bull Chem Soc. Jpn.* **1980**, 53, 2023; Baker, B. R.; et al., *J. Org Chem.* **1952**, 17, 164), para se obter os compostos correspondentes de fórmula geral V, onde um dos substituintes é (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio e os outros são átomos de hidrogénio. Se desejado, os compostos de (alquil inferior)-tio ou de perfluoro-(alquil inferior)-tio podem então ser convertidos nos correspondentes compostos de (alquil inferior)-sulfonilo ou de perfluoro-(alquil inferior)-sulfonilo de fórmula geral V, substituídos, por meio de oxidação. Pode-se utilizar

qualquer processo convencional de oxidação dos substituintes de alquiltio em sulfonas, para efectuar esta conversão. Por outro lado, os compostos de (alquil inferior)-tio podem também ser convertidos nos compostos de (alquil inferior)-sulfinilo de fórmula geral V correspondentes, por meio de oxidação. Qualquer processo convencional de oxidação dos substituintes de alquiltio nos sulfóxidos, podem ser utilizados para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um átomo de hidrogénio e o outro representa um grupo sulfonamida, o substituinte de mercapto pode ser oxidado para um grupo $-SO_3H$, que pode então ser convertido em $-SO_2Cl$, que, por sua vez, se faz então reagir com amónia para se obter o substituinte de sulfonamida, $-SO_2-NH_2$.

Se se desejar produzir compostos com grupos alquilo inferior ou perfluoro-alquilo inferior de compostos de fórmula geral V, podem utilizar-se como materiais iniciais os correspondentes compostos de fórmula geral V substituídos nos átomos de halogéneo. Qualquer processo convencional de conversão de um grupo aromático halogenado no correspondente grupo alquilo (ver, por exemplo, Katayama, T.; Umeno, M., *Chem. Lett.* **1991**, 2073; Reddy, G. S.; Tam., *Organometallics*, **1984**, 3, 630; Novak, J.; Salemink, C. A., *Synthesis*, **1983**, 7, 597; Eapen, K. C.; Dua, S. S.; Tamboroski, C., *J. Org Chem.* **1984**, 49, 478; Chen, Q.-Y.; Duan, J.-X. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 1389; Clark, J. H.; McClinton, M. A.; Jone, C. W.; Landon, P.; Bisohp, D.; Blade, R. J., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 2133; Powell, R. L.; Heaton, C. A., patente de invenção norte-americana US N° 5113013), pode ser utilizado para efectuar esta conversão.

Para os compostos de fórmula geral V em que um ou ambos os símbolos R^1 e R^2 representam um grupo hidroxiamino, os compostos de nitro correspondentes, podem ser utilizados como material inicial e podem ser convertidos nos compostos correspondentes, em que o símbolo R^1 e/ou R^2 representam grupos hidroxiamino. Para efectuar esta conversão, pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão de um grupo nitro no correspondente composto aromático de hidroxiamino.

Os ácidos carboxílicos ou os ésteres de fórmula geral V ou VI, na qual ambos os símbolos R^1 e R^2 representam átomos de cloro, fluoro, grupos hidroxí e metoxi, estão comercialmente disponíveis. O ácido carboxílico de fórmula geral V, na qual o símbolo R^1 representa um grupo trifluorometilo e o símbolo R^2 representa um átomo de flúor e o ácido carboxílico de fórmula geral V, na qual o símbolo R^1 representa um grupo nitro e o símbolo R^2 representa um átomo de cloro, estão também comercialmente disponíveis. Nos casos em que apenas os ácidos carboxílicos estão disponíveis, eles podem ser convertidos nos ésteres de álcoois de alquilo inferior correspondentes utilizando qualquer processo convencional de esterificação.

Para produzir o composto de fórmula geral V, na qual ambos os símbolos R^1 e R^2 representam grupos nitro, 3,4-dinitrotolueno, pode ser utilizado como material inicial. Este composto pode ser convertido no correspondente ácido 3,4-dinitrofenil-acético. Pode-se utilizar para se efectuar esta conversão qualquer processo convencional de conversão de um grupo arilmetilo no correspondente ácido aril-acético (ver, por exemplo, Clark, R. D.; Muchowski, J. M.; Fisher, L. E.; Flippin, L. A.; Repke, D. B.; Souchet, M., *Synthesis*, **1991**, 871). Os compostos de fórmula geral V em que ambos os

substituintes representados pelos símbolos R^1 e R^2 representam grupos amino, podem-se obter a partir dos correspondentes compostos de dinitro de fórmula geral V, descritos antes. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de redução de um grupo nitro numa amina, para efectuar esta conversão.

O composto de fórmula geral V em que ambos os símbolos R^1 e R^2 representam grupos amino, podem ser utilizados para preparar o composto correspondente de fórmula geral V, no qual ambos os símbolos R^1 e R^2 representam átomos de iodo ou de bromo, por via de uma reacção de diazotização. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão de um grupo amino num grupo iodo ou bromo (ver, por exemplo, Lucas, H. J.; Kennedy, E. R. *Org Synth. Coll. Vol. II* **1943**, 351), para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual ambos os símbolos R^1 e R^2 representam grupos (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio, os compostos de fórmula geral V nos quais os símbolos R^1 e R^2 representam grupos amino, podem ser utilizados como material inicial. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão de um grupo aril-amino num grupo arilo (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio, para efectuar esta conversão. Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual os símbolos R^1 e R^2 representam grupos (alquil inferior)-sulfonilo ou perfluoro-(alquil inferior)-sulfonilo, podem utilizar-se como material inicial os compostos correspondentes de fórmula geral V, na qual os símbolos R^1 e R^2 representam grupos (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de oxidação dos substituintes de alquiltio nas sulfonas, para efectuar esta conversão. Por

outro lado, se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual os símbolos R^1 e R^2 representam grupos (alquil inferior)-sulfinilo, pode-se utilizar como material inicial os compostos correspondentes de fórmula geral V, na qual os símbolos R^1 e R^2 representam grupos (alquil inferior)-tio. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de oxidação dos substituintes de alquiltio em sulfóxidos, para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual ambos os símbolos R^1 e R^2 estão substituídos com grupos alquilo inferior ou perfluoro-alquilo inferior, pode-se utilizar como materiais iniciais os correspondentes compostos de fórmula geral V substituídos por átomos de halogéneo. Qualquer processo convencional de conversão de um grupo halogeno-aromático no correspondente grupo alquilo inferior ou perfluoro-alquilo inferior, pode ser utilizado para efectuar esta conversão.

Os ácidos carboxílicos que correspondem aos compostos de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo nitro e o outro representa um átomo de halogéneo, são conhecidos da literatura (ver, para o ácido 4-cloro-3-nitrofenil-acético: Tadayuki, S.; Hiroki, M.; Shinji, U.; Mitsuhiro, S. patente de invenção japonesa JP 71-99504, *Chemical Abstracts* 80:59716; ver para o ácido 4-nitro-3-clorofenil-acético: Zhu, J.; Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Chastanet, J.; Rousssi, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6389; Beugehnans, R.; Bourdet, S.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1279). Estes ácidos carboxílicos podem ser convertidos nos ésteres de alquilo inferior correspondentes, utilizando quaisquer processos convencionais de esterificação. Assim, se se desejar produzir o composto de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo nitro e o outro

representa um grupo (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio, pode-se utilizar como material inicial o composto correspondente em que um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo nitro e o outro representa um átomo de cloro. Nesta reacção, pode-se utilizar qualquer processo convencional de deslocação nucleofílica de um grupo cloro-aromático com um grupo (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio (ver, por exemplo, Singh, P.; Batra, M. S.; Singh, H., *J. Chem. Res. -S* **1985** (6), S204; Ono, M.; Nakamura, Y.; Sata, S.; Itoh, I., *Chem. Lett*, **1988**, 1393; Wohrle, D.; Eskes, M.; Shigehara, K.; Yamada, A., *Synthesis*, **1993**, 194; Sutter, M.; Kunz, W., patente de invenção norte-americana US 5169951). Dado que os compostos de fórmula geral V, na qual um dos símbolo R^1 ou R^2 representa um grupo nitro e o outro representa um grupo (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio estão disponíveis, eles podem ser convertidos nos compostos de fórmula geral V correspondentes, em que um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo nitro e outro representa um grupo (alquil inferior)-sulfonilo ou perfluoro-(alquil inferior)-sulfonilo, utilizando processos de oxidação convencionais. Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo amino e outro representa um grupo (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio, o composto correspondente em que um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo nitro e o outro representa um grupo (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio, podem ser utilizados como materiais iniciais. Qualquer processo convencional de redução de um grupo nitro aromático numa amina, pode ser efectuado para utilizar esta conversação. Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo (alquil inferior)-tio e o outro representa perfluoro-(alquil inferior)-tio, podem utilizar-se

como materiais iniciais os compostos correspondentes, em que um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo amino e outro representa um grupo (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de diazotização de um grupo amino aromático e fazê-lo reagir *in situ* com o grupo (alquil inferior)-tiol desejado, para efectuar esta conversão. Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo (alquil inferior)-sulfonilo e o outro representa perfluoro-(alquil inferior)-sulfonilo, podem utilizar-se como materiais iniciais os compostos correspondentes, em que um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo (alquil inferior)-tio e o outro representa perfluoro-(alquil inferior)-tio. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de oxidação de um grupo tio aromático no grupo sulfona correspondente para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um átomo de halogéneo e o outro representa um grupo (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio, podem utilizar-se como materiais iniciais os compostos correspondentes em que um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo amino e o outro representa um grupo (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de diazotização de um grupo amino aromático e conversão dele *in situ* num halogeneto aromático, para efectuar esta conversão. Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um átomo de halogéneo e o outro representa um grupo (alquil inferior)-sulfonilo ou perfluoro-(alquil inferior)-sulfonilo, podem utilizar-se como materiais iniciais os compostos correspondentes, em que um dos símbolos R^1 ou R^2 representa

um átomo de hidrogénio e o outro representa um grupo (alquil inferior)-tio ou perfluoro-(alquil inferior)-tio. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de oxidação de um grupo tio aromático na sulfona correspondente, para efectuar esta conversão.

Se se desejar preparar o composto de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo nitro e o outro representa um grupo amino, pode-se utilizar como material inicial o composto de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo nitro e o outro representa um átomo de cloro. O substituinte de cloro no anel de fenilo pode ser convertido num substituinte de iodo (ver, por exemplo, Bunnett, J. F.; Conner, R. M.; *Org. Synth. Coll Vol V*, **1973**, 478; Clark, J. H.; Jones, C. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1409), que por sua vez pode-se fazer reagir com um agente de transferência da azida para formar a azida correspondente (ver, por exemplo, Suzuki, H.; Miyoshi, K.; Shinoda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1980**, 53, 1765). Esta azida pode então ser reduzida de uma forma convencional para formar o substituinte de amina por meio da sua redução com agentes de redução normalmente utilizados para a conversão de azidas em aminas (ver, por exemplo, Soai, K.; Yokoyama, S.; Ookawa, A. *Synthesis*, **1987**, 48).

Se se desejar produzir o composto de fórmula geral V, na qual tanto os símbolos R^1 como R^2 representam grupos ciano, pode preparar-se este composto tal como se descreveu aqui antes, a partir de compostos em que os símbolos R^1 e R^2 representam grupos amino, por via de diazotização, para produzir o sal de diazónio seguido da reacção com um agente de transferência do grupo ciano. Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo ciano e o outro não é um grupo ciano,

o composto de fórmula geral V em que um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo nitro e o outro representa um átomo de cloro, pode ser utilizado como material inicial. Utilizando este material inicial, o grupo nitro é primeiro reduzido no derivado de amino. Qualquer processo convencional de redução de um grupo nitro numa amina, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O grupo amino é então convertido no grupo ciano por via da diazotização para produzir o sal de diazónio, seguido da reacção com um agente de transferência do grupo ciano. O átomo de halogéneo pode então ser convertido em qualquer outro substituinte desejado de R^1 ou R^2 , tal como se descreveu aqui antes.

Se se desejar produzir o composto de fórmula geral V, na qual um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)-OR^6$, este composto pode ser formado a partir do composto correspondente, em que um dos símbolos R^1 ou R^2 representa um grupo amino, por meio da conversão do grupo amino num sal de diazónio, da reacção do sal de diazónio com um ácido hidro-hálico para formar o halogeneto correspondente, formando o reagente de Grignard a partir do halogeneto correspondente e finalmente fazendo reagir o reagente de Grignard com uma fonte de carboxilato, para produzir o ácido correspondente, que pode então ser esterificado. Por outro lado, se se quiser produzir o composto de fórmula geral V, na qual ambos os símbolos R^1 e R^2 representam grupos de fórmula geral $-C(O)-OR^6$, este composto pode ser produzido tal como se descreveu antes a partir do composto correspondente de fórmula geral V, em que ambos os símbolos R^1 e R^2 representam grupos amino. Do mesmo modo, os grupos amino no composto de fórmula geral V podem ser convertidos no composto correspondente, em que quer o símbolo R^1 quer o símbolo R^2 ou ambos representam um grupo de fórmula geral OR^5 , fazendo simplesmente reagir o grupo amino

com nitrato de sódio no seio de ácido sulfúrico, para converter o grupo amino num grupo hidroxí e depois eterificá-lo, se desejado, o grupo hidroxí.

Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R^2 representa um grupo (alquil inferior)-sulfonilo, pode-se utilizar como material inicial o ácido 4-mercaptofenil-acético conhecido. O composto de fórmula geral V, na qual o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R^2 representa um grupo mercapto, podem ser alquilados por processos convencionais (por exemplo, com um halogeneto de alquilo), nos correspondentes compostos de (alquil inferior)-tio de fórmula geral V. Os compostos de (alquil inferior)-tio, podem então ser convertidos nos correspondentes compostos de (alquil inferior)-sulfonilo de fórmula geral V, por oxidação. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de oxidação de um substituinte de alquiltio no grupo de sulfona correspondente, para efectuar esta conversão.

Por outro lado, se se deseja produzir os compostos de fórmula geral V, na qual o símbolo R^1 representa um grupo trifluorometilo e o símbolo R^2 representa um grupo (alquil inferior)-sulfonilo, pode-se utilizar como um dos materiais iniciais o ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil-acético conhecido. Nesta reacção, pode-se utilizar qualquer processo convencional de deslocação nucleofílica de um grupo flúor aromático com um grupo (alquil inferior)-tiol, para efectuar esta conversão (ver, por exemplo, Boswell, G. E.; Licause, J. F. *J. Org. Chem.* **1995**, 6592; Sheikh, Y. M. et al., *J. Org. Chem.* **1982**, 4341; Brown, F. C. et al., *J. Org. Chem.* **1961**, 4707). Dado que os compostos de fórmula geral V, na qual o símbolo R^1 representa um grupo trifluorometilo e o símbolo R^2

representa um grupo (alquil inferior)-tio estão disponíveis, eles podem ser convertidos nos compostos correspondentes de fórmula geral V, na qual o símbolo R^1 representa um grupo trifluorometilo e o símbolo R^2 representa um grupo (alquil inferior)-sulfonilo, utilizando processos de oxidação convencionais.

Se se desejar produzir compostos de fórmula geral V, na qual o símbolo R^1 representa um átomo de halogéneo e o símbolo R^2 representa um grupo (alquil inferior)-sulfonilo, pode-se utilizar como material inicial 2-halotiofenóis conhecidos. Nesta sequência da reacção, o grupo mercapto pode ser alquilado por processos convencionais (por exemplo, com um halogeneto de alquilo inferior) nos correspondentes 2-halo-1-(alquil inferior)-tio-benzenos. Estes compostos podem então ser convertidos nos correspondentes ácidos 3-halo-4-(alquil inferior)-tio-fenil-acéticos. Primeiro, os 2-halo-1-(alquil inferior)-tio-benzenos são acilados com um cloreto de (alquil inferior)-oxalilo (tal como, cloreto de metiloxalilo ou cloreto de etiloxalilo) por via de uma acilação de Friedel-Crafts para produzir o éster alfa-ceto-carboxílico na posição *para* com o grupo funcional (alquil inferior)-tio. O éster alfa-ceto-carboxílico é em seguida hidrolisado por qualquer processo convencional, para converter o éster alfa-ceto-carboxílico num ácido alfa-ceto-carboxílico. A redução de Wolff-Kishner do ácido alfa-ceto-carboxílico resultante, vai produzir os compostos de fórmula geral V, na qual o símbolo R^1 representa um átomo de halogéneo e o símbolo R^2 representa um grupo (alquil inferior)-tio (ver, por exemplo, Levine, S. D. *J. Med. Chem.* **1972**, 1029, para uma sequência de reacção semelhante). Os compostos de (alquil inferior)-tio podem então ser convertidos nos compostos correspondentes de (alquil inferior)-sulfonilo de fórmula geral V por oxidação. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de oxidação

de um substituinte de alquiltio no grupo sulfona correspondente, para efectuar esta conversão.

Para a reacção de alquilação utilizando o halogeneto de alquilo de fórmula geral VII, os ácidos carboxílicos de fórmula geral V podem ser directamente alquilados ou convertidos primeiro nos ésteres correspondentes dos álcoois de alquilo inferior de fórmula geral VI, utilizando quaisquer processos convencionais de esterificação e sendo depois alquilados. Na etapa de alquilação do esquema de reacção, o halogeneto de alquilo de fórmula geral VII reage com o dianião de fórmula geral V, para produzir o composto de fórmula geral IX ou reagente com o anião de fórmula geral VI, para produzir o composto de fórmula geral VII. Os compostos de fórmulas gerais V e VI representam um ácido orgânico e um derivado de ácido orgânico com um átomo de carbono na posição alfa e o composto de fórmula geral VII representa um halogeneto de alquilo, de modo a que a alquilação ocorre no átomo de carbono na posição alfa deste ácido carboxílico. Esta reacção realiza-se por quaisquer meios convencionais de alquilação do átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico. Geralmente, nestas reacções de alquilação, faz-se reagir um halogeneto de alquilo com o di-anião do ácido acético ou com o anião gerado a partir de um éster de ácido acético. O anião pode ser gerado utilizando uma base orgânica forte, tal como, di-isopropilamida de lítio ou N-butil-lítio, assim como, outras bases orgânicas de lítio. Na realização desta reacção, utilizam-se dissolventes de éter de baixo ponto de ebulição, tais como, tetra-hidrofurano, a temperaturas baixas, de -80 °C até cerca de -10 °C, preferencialmente. Contudo, pode-se utilizar qualquer temperatura desde -80 °C até à temperatura ambiente. Se necessário, as reacções de alquilação, pode prosseguir

utilizando uma subunidade de alquilação de triflato em vez da subunidade de halogeno-alquilação do composto de fórmula geral VII. Estas reacções de alquilação com triflato podem ser realizadas de acordo com um processos bem conhecidos na técnica da química orgânica de síntese.

Se se desejar produzir o composto de fórmula geral I, na qual o símbolo R^4 representa um grupo de fórmula geral CONH- R^6 e o símbolo R^6 representa um grupo alquilo inferior, faz-se reagir o éster metílico de fórmula geral VIII com uma (alquil inferior)-ureia para produzir o composto de fórmula geral I. Esta reacção realiza-se utilizando quaisquer meios convencionais de reacção de um éster metílico com uma (alquil inferior)-ureia, para formar o produto de condensação correspondente. As (alquil inferior)-ureias necessárias estão comercialmente disponíveis (por exemplo, metilureia, etilureia, n-propilureia, n-butilureia) ou são conhecidas da literatura química.

Quando se deseja produzir o composto de fórmula geral I, na qual o símbolo R^4 representa um anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo, insubstituído ou monosubstituído, pode-se converter o composto de fórmula geral VIII no composto de fórmula geral IX por qualquer processo convencional para converter um éster de ácido carboxílico num ácido. O composto de fórmula geral IX é então condensado com os compostos de fórmula geral X por via do acoplamento convencional de um péptido, para produzir os compostos de fórmula geral I. Na realização desta reacção, pode-se utilizar qualquer processo convencional de condensação de uma amina primária com um ácido carboxílico, para efectuar esta conversão. Por outro lado, o composto de fórmula geral VIII pode então ser condensado com o composto de fórmula geral X por via de processos convencionais, para produzir o composto

de fórmula geral I. Na realização desta reacção, pode utilizar-se qualquer processo convencional de condensação de uma amina primária com um éster de ácido carboxílico, para efectuar esta conversão.

Os compostos heteroaromáticos de amino de fórmula geral X, estão comercialmente disponíveis ou são conhecidos na literatura química ou podem ser preparados por especialistas na matéria, utilizando adaptações das transformações de síntese padrão relatadas na literatura química. Por exemplo, os heteroaromáticos de fórmula geral X, em que um dos substituintes é o grupo de fórmula geral $-(CH_2)_nCOOR^7$, na qual o símbolo $n = 1, 2, 3$ ou 4 e o símbolo R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, podem ser preparados a partir dos ácidos carboxílicos correspondentes $-(CH_2)_nCOOR^7$ ($n = 0$ e o símbolo R^7 representa um átomo de hidrogénio). Pode-se utilizar qualquer processo convencional de homologação do carbono, para converter um ácido carboxílico inferior nos seus homólogos superiores (ver, por exemplo, Skeean, R. W.; Goel, O. P. *Synthesis*, **1990**, 628), que por sua vez podem então ser convertidos nos ésteres correspondentes de alquilo inferior, utilizando quaisquer processos convencionais de esterificação. Os heteroaromáticos de fórmula geral X, na qual um dos substituintes representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_nC(=O)NHR^7$, na qual o símbolo $n = 0, 1, 2, 3$ ou 4 e o símbolo R^7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior podem, por sua vez, ser produzidos pelos ácidos carboxílicos mencionados antes. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão dos ácidos carboxílicos nas amidas correspondentes, para efectuar esta conversão. Por sua vez, as amidas de alquilo inferior podem ser convertidas nas aminas correspondentes de fórmula geral X, na qual um dos substituintes representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_nNHR^7$, por qualquer processo

convencional de redução da amida. Os heteroaromáticos de fórmula geral X, na qual uma das substituições reivindicadas é pelo grupo de fórmula geral $-(CH_2)_nOR^7$ na qual o símbolo $n = 1, 2, 3$ ou 4 , podem ser preparados a partir dos ésteres de alquilo inferior correspondentes referidos antes. Os ésteres de alquilo inferior podem ser convertidos nos correspondentes álcoois utilizando quaisquer processos convencionais de redução de éster.

Essas aminas e esses álcoois descritos antes têm de ser protegidos selectivamente antes de se realizar a etapa de condensação. O grupo amino e o grupo álcool podem ser protegidos com qualquer grupo eliminável convencional de ácido. Os grupos de protecção são então eliminados dos grupos amina e álcool depois da etapa de acoplamento, para produzir os compostos de fórmula geral I desejados.

Os heteroaromáticos de fórmula geral X, na qual um dos substituintes representa um grupo de fórmula geral $-C(O)C(O)OR^7$ ou $-C(O)-OR^7$ e o símbolo R^7 representa um grupo alquilo inferior, podem ser preparados a partir do halogéneo correspondente. Qualquer processo convencional de acilação para converter um halogéneo aromático ou heteroaromático no seu éster inferior de ácido oxo-acético ou no derivado de éster (ver, por exemplo, Hayakawa, K.; Yasukouchi, T.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett*, **1987**, 28, 5895) pode ser utilizado. Por outro lado, se se desejar produzir compostos com alquilo inferior perfluoro-alquilo inferior de compostos de fórmula geral X, podem utilizar-se como materiais iniciais os correspondentes compostos substituídos de halogéneo de fórmula geral X. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão de um grupo halogeno-aromático no correspondente grupo alquilo inferior ou perfluoro-alquilo inferior, para efectuar esta conversão.

Se for desejado produzir o produto heteroaromático de fórmula geral X, no qual uma das substituições é feita por um grupo ciano ou o composto de fórmula geral I em que uma das substituições no anel heteroaromático, com cinco ou seis átomos no núcleo é feita com o grupo ciano, então pode utilizar-se como material inicial o átomo de halogéneo correspondente (especialmente, bromo). Pode utilizar-se qualquer processo convencional de conversão de um átomo de halogéneo num cianeto, para efectuar esta conversão. Por outro lado, se se deseja produzir o composto de fórmula geral I, na qual uma das substituições do anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo é feita pelo grupo amido-óxima, é melhor formar este grupo funcional depois da etapa de condensação do correspondente grupo ciano. Pode-se utilizar, para efectuar esta conversão, qualquer processo convencional de formação de amido-óxima a partir de um grupo ciano.

O anel com cinco ou seis átomos no núcleo formado pela combinação de R^3 e do átomo de carbono ao qual o R^3 está ligado, aqui referido como um grupo de fórmula geral $-CH<R^3$, é um grupo polar. O anel com cinco ou seis átomos no núcleo pode consistir em apenas átomos de carbono ou conter um heteroátomo seleccionado entre átomos de oxigénio ou de enxofre.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII ou IX, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 2-tetra-hidrofurano, pode-se utilizar o material inicial comercialmente disponível 2-bromometil-tetra-hidrofurano, como o halogeneto de alquilo para a etapa de alquilação. Quaisquer processos convencionais de alquilação do átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico, podem ser utilizados para efectuar esta conversão. Outros

meios químicos para produzir o composto de fórmula geral VIII ou IX, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 2-tetra-hidrofurano realizam-se a partir do álcool disponível comercialmente, tetra-hidro-furan-2-il)-metanol. O álcool pode ser convertido no iodeto. Qualquer processo convencional de conversão de um álcool num iodeto, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. Por sua vez, pode-se utilizar o halogeneto de alquilo para a etapa de alquilação, tal como se descreveu antes.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII ou IX, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 2(R)-tetra-hidrofurano, pode-se utilizar o material inicial comercialmente disponível, o ácido (R)-(+)-tetra-hidro-2-fúrico. Nesta sequência da reacção, pode-se reduzir o ácido para o álcool correspondente. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão de um ácido carboxílico num álcool para efectuar esta conversão. O álcool resultante pode então ser convertido no triflato correspondente para a etapa de alquilação. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de alquilação de um álcool num triflato para efectuar esta conversão e podem utilizar-se quaisquer meios convencionais de alquilação do átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico com um triflato de alquilo, para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII ou IX, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 3-tetra-hidrofurano, pode-se utilizar como material inicial comercialmente disponível, o tetra-hidro-3-furanmetanol. Nesta sequência da reacção, o álcool pode ser convertido primeiro no tosilato correspondente. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão de um

álcool num tosilato para efectuar esta conversão. O tosilato resultante pode então ser convertido no iodeto correspondente. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão de um tosilato num iodeto para efectuar esta conversão. A reacção de alquilação subsequente pode então ser realizada por qualquer meio convencional de alquilação do átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII ou IX na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 2-tetra-hidropirano, pode-se utilizar o material inicial comercialmente disponível, o 2-bromometil-tetra-hidro-pirano, como o halogeneto de alquilo para a etapa de alquilação. A reacção de alquilação pode então ser realizada por qualquer meio convencional de alquilação do átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII ou IX, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 3(R)-tetra-hidrotiopirano, pode-se utilizar o material inicial 3,3'-tiodipropionato, disponível comercialmente. Nesta sequência da reacção, o diéster pode ser ciclizado utilizando uma base. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de ciclização promovida pela base, para efectuar esta conversão. O tiopirano resultante pode ser reduzido por via enzimática. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de redução quirállica para efectuar esta conversão. O álcool resultante pode ser reduzido para o hidrocarboneto correspondente. Qualquer processo convencional de redução de álcool, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O éster remanescente pode então ser reduzido para

o álcool. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão de um éster num álcool para efectuar esta conversão. O álcool pode então ser convertido no iodeto de alquilo. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão de um álcool num iodeto, para efectuar esta conversão. A reacção de alquilação pode então ser realizada por quaisquer meios convencionais de alquilação do átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster alquilo inferior de um ácido carboxílico.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 3-(1-oxo-hexa-hidro-1 λ^4 -tiopiran-3(R)-ilo, o material inicial pode estar sob forma da fórmula geral I, contendo uma subunidade de 3(R)-tetra-hidro-tiopirano em $-CH<R^3$. O tio-éter pode ser oxidado num sulfóxido. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de oxidação dos substituintes de alquiltio em sulfóxidos, para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir compostos de fórmula geral VIII ou IX, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 4-tetra-hidropirano, pode-se utilizar o material inicial conhecido, (tetra-hidro-piran-4-il)-metanol. Nesta sequência de reacção, o álcool pode ser convertido no tosilato. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão de um álcool num tosilato, para efectuar esta conversão. O tosilato é então convertido no iodeto. Qualquer processo convencional de conversão de um álcool num iodeto, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. A reacção de alquilação pode então ser realizada por quaisquer processos de alquilação convencionais do átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII ou IX, na qual $-\text{CH}<\text{R}^3$ representa um grupo 2-hidroxi-ciclopentilo, pode-se utilizar o material inicial comercialmente disponível, o éster etílico do ácido 2-oxo-ciclopetanocarboxílico. Nesta sequência de reacção, a cetona pode ser reduzida para um álcool. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de redução de uma cetona num álcool, para efectuar esta conversão. O álcool resultante pode então ser protegido, utilizando um grupo de protecção normal para um álcool. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de conversão de um álcool num álcool protegido, para efectuar esta conversão. O éster pode ser reduzido para o álcool primário correspondente. Qualquer processo convencional de redução de um éster para um álcool, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O álcool resultante pode ser convertido no iodeto. Qualquer processo de conversão de um álcool num iodeto pode ser utilizado para efectuar esta conversão. A reacção de alquilação pode então ser realizada por quaisquer meios convencionais de alquilação do átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico. Alternativamente, se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual $-\text{CH}<\text{R}^3$ representa um grupo 2-oxo-ciclopentilo, o material inicial pode estar sob a forma de um composto de fórmula geral I, contendo uma subunidade de 2-hidroxi-ciclopentilo em $-\text{CH}<\text{R}^3$. O álcool pode ser oxidado para a cetona. Qualquer processo convencional de oxidação de um álcool para uma cetona pode ser utilizado para efectuar esta conversão.

De uma forma análoga:

- (a) pode obter-se o grupo desejado 3-oxo-ciclo-hexil- $\text{CH}<\text{R}^3$ a partir do 3-oxociclo-hexano-1-carboxilato de etilo.

(b) pode obter-se o grupo 2-oxo-ciclo-hexil-CH<R³ desejado a partir do carboxilato de 2-ciclo-hexanona.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral -CH<R³ representa um grupo 2-hidroxi-imino-ciclopentilo, o material inicial pode estar sob a forma de um composto de fórmula geral I, contendo uma subunidade de 2-oxo-ciclopentilo em -CH<R³. A cetona pode ser então convertida em hidroxi-imino. Qualquer processo convencional de conversão de uma cetona num hidroxi-imino, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. Por outro lado, se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral -CH<R³ representa um grupo 2-metoxi-imino-ciclopentilo, o material inicial pode também estar sob a forma de um composto de fórmula geral I, contendo a subunidade de 2-oxo-ciclopentilo em -CH<R³. A cetona pode ser convertida em metoxi-imino. Qualquer processo convencional de conversão de uma cetona num metoxi-imino, pode ser utilizado para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII, na qual o grupo de fórmula geral -CH<R³ representa um grupo 2,2-difluoro-ciclopentilo, o material inicial pode estar sob a forma da fórmula geral VIII contendo uma subunidade de 2-oxo-ciclopentilo em -CH<R³. A cetona pode ser então convertida no diflúor. Qualquer processo convencional de conversão de uma cetona num diflúor, pode ser utilizado para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral -CH<R³ representa um grupo 3-hidroxi-ciclopentilo, pode-se utilizar o material inicial 3-iodometil-ciclopentanona (*J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2412-2414). A cetona pode ser reduzida para um álcool. Qualquer

processo convencional de redução de uma cetona num álcool pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O álcool pode ser protegido utilizando um grupo de protecção padrão para um álcool. Qualquer processo convencional de conversão para um álcool num álcool protegido, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. A reacção de alquilação pode então ser realizada por quaisquer processos convencionais de alquilação do átomo de carbono na posição alfa no ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico. O composto de fórmula geral VIII é condensado com o composto de fórmula geral X, por via de processos convencionais, para produzir o composto de fórmula geral I. Na realização desta reacção, qualquer processo convencional de condensação de uma amina primária com um éster de ácido carboxílico, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O grupo de protecção do álcool pode ser eliminado. Qualquer processo convencional para eliminar os grupos de protecção de álcool, pode ser utilizado.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 3-metoxi-ciclopentilo, o material inicial pode estar sob a forma de um composto de fórmula geral I, contendo uma subunidade de 3-hidroxi-ciclopentilo em $-CH<R^3$. O álcool pode ser convertido num éter metílico. Qualquer processo convencional de conversão de um álcool num éter metílico, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. Por outro lado, se for desejado produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 3-acetoxi-ciclopentilo, o material inicial pode também estar sob a forma de um composto de fórmula geral I, contendo a subunidade de 3-hidroxi-ciclopentilo em $-CH<R^3$. O álcool pode ser convertido num grupo acetoxi. Qualquer processo

convencional de conversão de um álcool num grupo acetoxi, pode ser utilizado para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 3-fluoro-ciclopentilo, o material inicial pode estar sob a forma de um composto de fórmula geral VIII, contendo uma subunidade de 3-hidroxi-ciclopentilo em $-CH<R^3$. O álcool pode ser convertido num flúor. Qualquer processo convencional de conversão de um álcool num flúor, pode ser utilizado para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII ou IX, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 3-oxo-ciclopentilo, o material inicial 3-iodometil-ciclopentanona (*J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2412-2414) pode ser utilizado. A cetona pode ser protegida utilizando um grupo de protecção padrão para uma cetona. Qualquer processo convencional de conversão de uma cetona numa cetona protegida, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. A reacção de alquilação pode então ser realizada por quaisquer processos convencionais de alquilação do átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico. O grupo de protecção de cetona pode então ser eliminado. Qualquer processo convencional de eliminação de um grupo de protecção de cetona pode ser utilizado para efectuar esta conversão. Se for desejado produzir um composto em que a estereoquímica no ponto de ligação do anel de 3-oxo-ciclopentilo seja definida quer como R quer como S, o material inicial pode ser a forma protegida do ponto de vista quirático, nomeadamente, de 2-ciclopenteno-1-ona. Este material pode então ser convertido para o iodeto apropriadamente protegido por processos padrão.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral $-\text{CH}<\text{R}^3$ representa um grupo 3-hidroxi-imino-ciclopentilo, o material inicial pode estar sob a forma de um composto de fórmula geral I, contendo uma subunidade de 3-oxo-ciclopentilo em $-\text{CH}<\text{R}^3$. A cetona pode ser convertida no hidroxi-imino. Qualquer processo convencional de conversão de uma cetona no hidroxi-imino, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. Por outro lado, se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral $-\text{CH}<\text{R}^3$ representa um grupo 3-metoxi-imino-ciclopentilo, o material inicial pode estar sob a forma de um composto de fórmula geral I, contendo uma subunidade de 3-oxo-ciclopentilo em $-\text{CH}<\text{R}^3$. A cetona pode ser convertida em metoxi-imino. Qualquer processo convencional de conversão de uma cetona num metoxi-imino, pode ser utilizado para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII, na qual o grupo de fórmula geral $-\text{CH}<\text{R}^3$ representa um grupo 3,3-difluoro-ciclopentilo, o material inicial pode estar sob a forma de um composto de fórmula geral VIII, contendo uma subunidade de 3-oxo-ciclopentilo em $-\text{CH}<\text{R}^3$. A cetona pode ser convertida em diflúor. Qualquer processo convencional de conversão de uma cetona num diflúor, pode ser utilizado para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral $-\text{CH}<\text{R}^3$ representa um grupo 3-hidroxi-3-metil-ciclopentilo, o material inicial pode estar sob a forma de um composto de fórmula geral I contendo uma subunidade de 3-oxo-ciclopentilo em $-\text{CH}<\text{R}^3$. A cetona pode ser convertida no composto de 3-hidroxi-3-metilo por qualquer processo convencional de conversão de uma cetona num álcool terciário de alquilo inferior.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII ou IX, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 4-oxo-ciclo-hexilo, o material inicial, disponível comercialmente, o éster etílico do ácido 4-ciclo-hexanona-carboxílico, pode ser utilizado. A cetona pode ser protegida utilizando um grupo de protecção padrão. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de protecção de uma cetona, para efectuar esta conversão. O éster resultante pode então ser reduzido para um álcool. Qualquer processo convencional de redução de um éster para um álcool, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O álcool pode então ser convertido no iodeto. Qualquer processo convencional de conversão de um álcool num iodeto, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. A reacção de alquilação pode então ser realizada por quaisquer meios convencionais de alquilação do átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico. O grupo de protecção de cetona pode então ser eliminado. Qualquer processo convencional para eliminar um grupo de protecção da cetona, pode ser utilizado.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 4-hidroxi-imino-ciclo-hexilo, o material inicial pode estar sob a forma de um composto de fórmula geral I, contendo uma subunidade de 4-oxo-ciclo-hexilo em $-CH<R^3$. A cetona pode ser convertida em hidroxi-imino. Qualquer processo convencional de conversão de uma cetona num hidroxi-imino, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. Por outro lado, se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 4-metoxi-imino-ciclo-hexilo, o material inicial pode estar sob a forma de um composto de fórmula geral I, contendo uma subunidade de 4-oxo-ciclo-hexilo em $-CH<R^3$. A cetona pode ser convertida em

metoxi-imino. Qualquer processo convencional de conversão de uma cetona num metoxi-imino pode ser utilizado para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral I, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 4-hidroxi-ciclo-hexilo, o material inicial pode estar sob a forma de um composto de fórmula geral I, contendo uma subunidade de 4-oxo-ciclo-hexilo em $-CH<R^3$. A cetona pode ser reduzida para um álcool. Qualquer processo convencional de conversão de uma cetona num álcool pode ser utilizado para efectuar esta conversão.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII ou IX, na qual o grupo de fórmula geral $-CH<R^3$ representa um grupo 3-tetra-hidropirano, o material inicial, disponível comercialmente, di-hidro-piran-3-ona, pode ser utilizado. Nesta sequência da reacção, a cetona pode ser reduzida para um álcool. Pode-se utilizar qualquer processo convencional de redução de uma cetona num álcool, para efectuar esta conversão. O álcool é convertido para o mesilato. Qualquer processo convencional de conversão de uma cetona num mesilato, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O mesilato pode então ser deslocado por um grupo ciano. Qualquer processo convencional de conversão de um mesilato num grupo ciano pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O ciano resultante pode então ser convertido num ácido. Qualquer processo convencional de hidrólise de um ciano num ácido pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O ácido é então reduzido para um álcool. Qualquer processo convencional de redução de um ácido num álcool pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O álcool pode então ser convertido num iodeto. Qualquer processo convencional de conversão de um álcool num iodeto pode ser

utilizado para efectuar esta conversão. A reacção de alquilação pode então ser realizada por quaisquer processos convencionais de alquilação do átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico.

De uma forma análoga:

- (a) pode obter-se o grupo 2-tetra-hidrofuran-CH<R³ desejado a partir do 4-butirotiolactona.
- (b) pode obter-se o grupo 3-tetra-hidrofuran-CH<R³ desejado a partir do tetra-hidrotiofen-3-ona.
- (c) pode obter-se o grupo 4-tetra-hidrotiopiran-CH<R³ desejado a partir do tetra-hidrotiopiran-4-ona.

Se se desejar produzir um composto de fórmula geral VIII ou IX, na qual o grupo de fórmula geral -CH<R³ representa um grupo 2-tetra-hidrotiopirano, pode-se utilizar um material inicial disponível comercialmente, 2-oxotiano-3-carboxilato de etilo. Nesta sequência da reacção, o éster pode ser convertido no ácido. Qualquer processo convencional de conversão de um éster num ácido pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O ácido pode então ser descarboxilado. Qualquer processo convencional de descarboxilação pode ser utilizado para efectuar esta conversão. A cetona pode então ser reduzida para o álcool. Qualquer processo convencional de redução de uma cetona num álcool, pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O álcool é convertido em mesilato. Qualquer processo convencional de conversão de um álcool num mesilato pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O mesilato pode então ser deslocado por um grupo ciano. Qualquer processo

convencional de conversão de um mesilato num ciano pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O ciano resultante pode então ser convertido num ácido. Qualquer processo convencional de hidrólise de um ciano para um ácido pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O ácido é então reduzido para um álcool. Qualquer processo convencional de redução de um ácido para um álcool pode ser utilizado para efectuar esta conversão. O álcool pode então ser convertido num iodeto. Qualquer processo convencional de conversão de um álcool num iodeto pode ser utilizado para efectuar esta conversão. A reacção de alquilação pode então ser realizada por quaisquer processos convencionais de alquilação de um átomo de carbono na posição alfa de um ácido carboxílico ou de um éster de alquilo inferior de um ácido carboxílico.

O composto de fórmula geral I tem um átomo de carbono assimétrico através do qual o grupo de fórmula geral $-\text{CH}_2-\text{CH}<\text{R}^3$ e os substituintes de amida do ácido estão ligados. De acordo com a presente invenção, a estereo-configuração preferida deste grupo é R.

Se se desejar produzir o isómero R ou o isómero S dos compostos de fórmula geral I, podem isolar-se estes compostos sob a forma dos isómeros desejados, por meios químicos convencionais. O meio químico preferido é a utilização de uma pseudo-efedrina como um auxiliar quirático para a alquilação assimétrica dos ácidos fenilacéticos de fórmula geral V (ver, por exemplo, Myers, A. G. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 6496). Para formar os ácidos R de fórmula geral IX desejados, os compostos de fórmula geral V são primeiro convertidos nas amidas de pseudo-efedrina utilizando 1R,2R-(-)-pseudo-efedrina como o enantiómero desejado de pseudo-efedrina. Qualquer processo convencional de conversão de um ácido carboxílico numa carboxamida, pode ser utilizado para

efectuar esta conversão. As amidas de pseudo-efedrina podem sofrer alquilações altamente diastereo-selectivas com halogenetos de alquilo, para se obter os produtos de amida substituídos na posição alfa, que correspondem à fórmula geral IX. Estas amidas altamente enriquecidas sob o ponto de vista diastereomérico podem ser convertidas nos ácidos carboxílicos na configuração R altamente enriquecidos sob o ponto de vista enantiomérico, de fórmula geral IX, por processos convencionais de hidrólise ácida, para converter uma carboxamida num ácido carboxílico. Estes ácidos carboxílicos de fórmula geral IX, na configuração R, podem ser convertidos nos isómeros R de fórmula geral I. Ao realizar esta reacção, pode utilizar-se qualquer processo convencional de condensação de uma amina primária com um ácido carboxílico, para efectuar esta conversão.

Outros meios químicos para produzir os isómeros R ou S dos compostos de fórmula geral I, consiste em fazer reagir o composto de fórmula geral IX com uma base activa sob o ponto de vista óptico. Qualquer base activa sob o ponto de vista óptico, convencional, pode ser utilizada para realizar esta resolução. Entre as bases activas sob o ponto de vista óptico preferidas, estão as bases de aminas activas sob o ponto de vista óptico, tais como, alfa-metilbenzilamina, quinina, des-hidroabietilamina e alfa-metilnaftilamina. Qualquer uma das técnicas convencionais utilizadas na resolução de ácidos orgânicos com bases de aminas orgânicas activas sob o ponto de vista óptico, podem ser utilizados na realização desta reacção. Na etapa de resolução, o composto de fórmula geral IX reage com a base activa sob o ponto de vista óptico no seio de um meio dissolvente orgânico inerte, para produzir sais das aminas activas sob o ponto de vista óptico, tanto com os isómeros R como S do composto de fórmula geral IX. Na formação destes sais, as temperaturas e as pressões não são

críticas e a formação do sal pode ter lugar à temperatura ambiente e à pressão atmosférica. Os sais R e S podem então ser separados por qualquer processo convencional, tal como, a cristalização fraccional. Após a cristalização, cada um destes sais podem ser convertidos nos compostos respectivos de fórmula geral IX na configuração R e S, por hidrólise com um ácido. Entre os ácidos preferidos estão os ácidos aquosos diluídos, isto é, entre cerca de 0,001 N e 2 N, tais como, ácido sulfúrico aquoso ou ácido clorídrico aquoso. A configuração de fórmula geral IX que é produzida por este processo de resolução, realiza-se ao longo de todo o esquema de reacção para produzir os isómeros R ou S de fórmula geral I desejados.

A resolução de racematos dos compostos de fórmula geral IX pode também ser conseguida por via da formação dos ésteres ou amidas diastereoméricas correspondentes. Estes ésteres ou amidas diastereoméricas, podem ser preparados acoplando ácidos carboxílicos de fórmula geral IX com um álcool quirálico ou uma amina quirálica. Esta reacção pode ser realizada utilizando qualquer processo convencional de acoplamento de um ácido carboxílico com um álcool ou uma amina. Os diastereómeros dos compostos correspondentes de fórmula geral IX podem então ser separados utilizando quaisquer processos convencionais de separação. Os ésteres diastereoméricos puros resultantes ou amidas diastereoméricas puras resultantes podem então ser hidrolisados para se obter os correspondentes isómeros R ou S puros. A reacção de hidrólise pode ser realizada utilizando processos conhecidos, convencionais, para hidrolisar um éster ou uma amida sem racemização. Finalmente, a separação dos isómeros R e S pode também ser conseguida utilizando uma hidrólise enzimática do éster de quaisquer ésteres de alquilo inferior, que correspondem ao composto de fórmula geral VIII (ver, por

exemplo, Ahmar, M.; Girard, C.; Bloch, R., *Tetrahedron Lett*, **1989**, 7053), que resulta na formação do ácido quirático e do éster quirático correspondentes. O éster e o ácido podem então ser separados por quaisquer processos convencionais de separação de um ácido de um éster. A configuração de fórmula geral VIII, que é produzida por este método de resolução realiza-se ao longo de todo o esquema de reacção para produzir os isómeros R ou S de fórmula geral I desejados.

Todos os compostos de fórmula geral I que incluem os compostos estabelecidos nos exemplos, activam a glicocinase *in vitro* pelo processo da actividade biológica do exemplo A. Desta forma, aumenta o fluxo de metabolismo da glicose, o que causa uma secreção aumentada de insulina. Por isso, os compostos de fórmula geral I são activadores de glicocinase úteis para aumentar a secreção de insulina.

Os compostos que se seguem foram ensaiados e verificou-se que têm uma excelente actividade como activadores de glicocinase *in vivo*, quando administrados oralmente de acordo com o ensaio descrito no exemplo de actividade biológica B:

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-propionamida

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida

Com base na sua capacidade de activação da glicocinase, os compostos de fórmula geral I anteriores, podem ser utilizados como medicamentos para o tratamento da diabetes do

tipo II. Por isso, tal como se mencionou antes, os medicamentos que contêm um composto de fórmula geral I constituem também um objecto da presente invenção, tal como um processo para a produção desses medicamentos, processo esse que compreende pôr em contacto um ou mais compostos de fórmula geral I e, se desejado, uma ou mais de outras substâncias valiosas sob o ponto de vista terapêutico, sob uma forma de administração galénica, por exemplo, combinando um composto de fórmula geral I com um veículo e/ou um adjuvante aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

As composições farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina dura ou mole, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode também ser realizada rectalmente, por exemplo, utilizando supositórios; localmente ou percutaneamente, por exemplo, utilizando pomadas, cremes, geles ou soluções; ou parentericamente, por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente, subcutaneamente, intratecalmente ou transdermicamente, utilizando, por exemplo, soluções injectáveis. Além disso, a administração pode ser realizada sublingualmente ou sob a forma de um aerossol, por exemplo, sob a forma de um spray. Para a preparação de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias ou cápsulas de gelatina dura, os compostos da presente invenção podem misturar-se com excipientes inorgânicos ou orgânicos, inertes sob o ponto de vista farmacêutico. Exemplos de excipientes apropriados para comprimidos, drageias ou cápsulas de gelatina dura incluem lactose, amido de milho ou os seus derivados, talco ou ácido esteárico ou os seus sais. Os excipientes apropriados para serem utilizados com cápsulas de gelatina mole incluem, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos ou líquidos, etc.; de acordo com a natureza dos

ingredientes activos, pode acontecer que não seja necessário nenhum excipiente para as cápsulas de gelatina mole. Para a preparação de soluções e xaropes, os excipientes que podem ser utilizados incluem, por exemplo, álcoois, água, polióis, sacarose, açúcar invertido e glicose. Para soluções injectáveis, os excipientes que podem ser utilizados incluem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerina e óleos vegetais. Para os supositórios e aplicação local ou percutânea, os excipientes que podem ser utilizados incluem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos ou líquidos. As composições farmacêuticas podem também conter agentes conservantes, agentes de solubilização, agentes de estabilização, agentes de molhagem, emulsionantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, sais para fazer variar a pressão osmótica, tampões, agentes de revestimento ou antioxidantes. Tal como se mencionou antes, podem também conter outros agentes valiosos sob o ponto de vista terapêutico. Constitui um pré-requisito que todos os adjuvantes utilizados na produção das preparações, não sejam tóxicos.

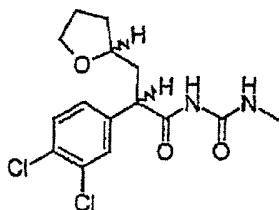
As formas preferidas para utilização são a administração intramuscular ou oral, mais preferencialmente, é a administração oral. As dosagens em que os compostos de fórmula geral I são administrados em quantidades eficazes, dependem da natureza do ingrediente activo específico, da idade e das necessidades do paciente e do modo de aplicação. Em geral, tem-se em consideração doses de cerca de 1-100 mg/kg do peso do corpo por dia.

A presente invenção será melhor compreendida a partir dos exemplos que se seguem, que têm fins de ilustração e não pretendem limitar a presente invenção definida nas reivindicações que se seguem.

Exemplos

Exemplo 1

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2-il)- propionil]-3-metil-ureia



Uma solução de trifenilfosfina (11,90 g, 45,41 mmole) e imidazole (6,18 g, 90,82 mmole), no seio de cloreto de metileno (80 mL), arrefecida para 0 °C, foi tratada, lentamente, com iodo (11,53 g, 45,41 mmole), seguido da adição, gota a gota, de uma solução de (tetra-hidro-furan-2-il)-metanol (4,0 mL, 41,28 mmole), no seio de cloreto de metileno (5 mL). Deixou-se a mistura resultante aquecer até 25 °C e agitou-se durante 4 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com água (25 mL) e extraiu-se a mistura reaccional no seio de cloreto de metileno (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, a 25 °C. Lavou-se o sólido resultante com pentano (4 x 50 mL) e filtrou-se através de uma almofada de gel de sílica. Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, pentano/éter 80/20), originou 2-iodometil-tetra-hidro-furano (2,09 g, 25 %), sob a forma de um líquido incolor claro: EI-HRMS m/e calculado para C₅H₉IO (M⁺) 211,9698, encontrado 211,9708.

Tratou-se uma solução do ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (14,0 g, 0,07 mole), no seio de metanol (71 mL), com uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico concentrado.

Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo, durante 12 horas. Concentrou-se a reacção *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 50/50), originou o éster metílico do ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (15,0 g, quant.), sob a forma de um sólido branco: pf 30-32 °C; EI-HRMS m/e calculado para C₉H₈Cl₂O₂ (M⁺) 217,9901, encontrado 217,9907.

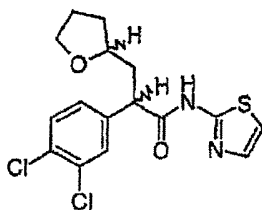
Arrefeceu-se para -78 °C, sob atmosfera de árgon, uma solução de di-isopropilamina (0,59 mL, 4,51 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (30 mL) e depois tratou-se com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (1,8 mL, 4,51 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 15 minutos, tempo ao fim do qual se adicionou lentamente, por via de uma canula, uma solução de éster metílico do ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (825 mg, 3,76 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (3 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1 mL). Deixou-se a solução amarela brilhante em agitação a -78 °C, durante 1 hora, tempo ao fim do qual, se adicionou por via de uma canula, uma solução de 2-iodometil-tetra-hidro-furano (798 mg, 3,76 mmole), no seio de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (0,5 mL). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 1 hora e depois deixou-se aquecer para 25 °C e agitou-se durante 14 horas. Parou-se então a reacção por meio da adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (20 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 90/10), originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2-il)-propiónico (501 mg,

44 %), sob a forma de um óleo incolor: EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{16}Cl_2O_3(M^+)$ 302,0477, encontrado 302,0464.

Aqueceu-se a 100 °C, durante 8 horas, uma solução do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2-il)-propiónico (617 mg, 2,04 mmole), metilureia (302 mg, 4,07 mmole) e uma solução de metóxido de magnésio no seio de metanol (7,4 % em peso, 4,63 mL, 3,06 mmole). Depois deste tempo, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*, dissolveu-se no seio de acetato de etilo (50 mL) e depois filtrou-se através de uma almofada de gel de sílica. Concentraram-se as camadas orgânicas *in vacuo*, para se obter o produto impuro. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 80/20), originou o 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro- furan-2-il)-propionil]-3-metil-ureia, sob a forma de um sólido branco: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_3(M^+)$ 344,0694, encontrado 344,0699.

Exemplo 2

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



Tratou-se uma solução de di-isopropilamida de lítio recentemente preparada (23 mL de uma solução concentrada 0,31 M, 7,13 mmole), arrefecida para -78 °C, com ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (696 mg, 3,39 mmole), no seio de tetra-hidrofurano/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (8,5 mL, 3:1). Agitou-se a solução resultante a -78

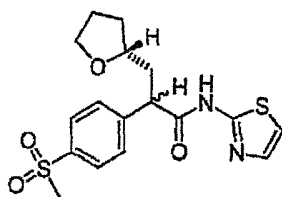
°C, durante 45 minutos. Neste momento, tratou-se a mistura reaccional com uma solução de 2-bromometil-tetra-hidro-furano (672 mg, 4,07 mmole), no seio de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (2 mL). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 2 horas. Aqueceu-se então a mistura reaccional para 25 °C e agitou-se a 25 °C, durante 18 horas. Parou-se então a reacção por meio da adição, gota a gota, de uma solução saturada, aquosa, de cloreto de amónio. Eliminou-se o excesso de dissolvente *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo com água (50mL) e tratou-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N até a solução ficar ácida. Extraíu-se a solução resultante no seio de acetato de etilo (3 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de lítio (1 x 100 mL); secaram-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 50/50 com ácido acético glacial), originou o ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2-il)-propiónico (692,3 mg, 70,8 %), sob a forma de um sólido branco: pf 100-102 °C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₄Cl₂O₃ (M+H)⁺ 289,0399, encontrado 289,0404.

Tratou-se uma solução de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2-il)-propiónico (204,5 mg, 0,70 mmole), 2-aminotiazole (71 mg, 0,70 mmole) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfónio (314 mg, 0,70 mmole), no seio de N,N-dimetilformamida (3,55 mL), com N,N-di-isopropiletilamina (260 µL, 1,49 mmole). Agitou-se a mistura em atmosfera de azoto, a 25 °C, durante 18 horas. Neste momento, diluiu-se a mistura reaccional com água (50 mL). Extraíu-se esta solução no seio de acetato de etilo (3 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh,

hexanos/acetato de etilo 50/50), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (232,2 mg, 88,4 %), sob a forma de um sólido branco: pf 69-71 °C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_2S$ (M^+) 370,0309, encontrado 370,0309.

Exemplo 3

2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



Tratou-se, gota a gota, uma solução do ácido (R)-(+)-tetra-hidro-2-furóico (8,0 g, 68,9 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (100 mL), em atmosfera de árgon, arrefecido num banho de gelo, com borano-dimetil-sulfureto (19,6 mL, 207,0 mmole). Deixou-se a mistura reaccional aquecer para 25 °C, momento em que se agitou durante 2 horas e depois voltou-se a arrefecer para 0 °C, num banho de gelo. Parou-se a reacção adicionando água, gota a gota. Diluiu-se a mistura reaccional com mais água (100 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (3 x 75 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 25/75), originou o (R)-(tetra-hidro-furan-2-il)-metanol (5,91 g, 84 %), sob a forma de um óleo incolor: $[\alpha]^{23}_{589} = -16,69^\circ$ (c = 5,2, clorofórmio).

Arrefeceu-se para -78 °C, uma solução de (R)-(tetra-hidro-tiopiran-3-il)-metanol (1,0 g, 9,8 mmole), no seio de

cloreto de metileno (35 mL) e depois tratou-se com 2,6-lutidina (1,71 mL, 14,7 mmole) seguida de anidrido de trifluorometano-sulfónico (1,98 mL, 11,76 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 40 minutos e depois diluiu-se com hexanos (40 mL). Lavou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 25 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o éster (R)-tetra-hidro-furan-2-il-metílico do ácido trifluorometano-sulfónico, sob a forma de um óleo impuro.

Tratou-se, lentamente, uma solução de ácido 4-(metiltio)-fenilacético (6,91 g, 37,9 mmole), no seio de metanol (100 mL), com ácido sulfúrico concentrado (1 mL). Aqueceu-se a mistura reaccional resultante à temperatura de refluxo, durante 19 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Diluiu-se o resíduo resultante com acetato de etilo (200 mL). Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (3 x 300 mL) e uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o éster metílico do ácido (4-metil-sulfanil-fenil)-acético (7,28 g, 98 %), sob a forma de um líquido amarelo, que foi utilizado sem mais purificação: EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₂O₂S (M⁺) 196,0558, encontrado 196,0559.

Tratou-se uma solução de di-isopropilamina (1,21 mL, 8,62 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (30 mL), arrefecida para -78 °C, em atmosfera de árgon, com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (3,3 mL, 8,25 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante

30 minutos e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução do éster metílico do ácido (4-metil-sulfanil-fenil)-acético (1,47 g, 7,5 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (10 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (3,34 mL). A mistura reaccional passou a ter uma cor dourada e deixou-se em agitação a -78 °C, durante 1 hora. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução do éster (R)-tetra-hidro-furan-2-il-metílico do ácido trifluorometano-sulfónico (2,30 g, 9,8 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (10 mL). Deixou-se a mistura reaccional aquecer para a temperatura de 25 °C e agitou-se durante 16 horas. Parou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (30 mL) e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o tetra-hidrofurano. Extraíu-se o resíduo aquoso no seio de acetato de etilo (3 x 75 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40 M, sílica, hexanos/acetato de etilo 9/1), originou o éster metílico do ácido 2-(4-metil-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico (0,810 g, 39 %), sob a forma de um óleo amarelo claro: $[\alpha]_{589}^{23} = -10,87^{\circ}$ (c = 0,46, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₂₀O₃S (M⁺) 280,1133, encontrado 280,1130.

Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(4-metil-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico (0,693 g, 2,47 mmole), no seio de metanol (10mL), com uma solução aquosa de hidróxido de lítio 0,8 M (4,01 mL, 4,94 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 16 horas e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Acidificou-se a camada aquosa remanescente para o pH = 2 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % e depois extraíu-se no seio de acetato de etilo (2 x 10 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução

aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 10 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o ácido 2-(4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico puro (0,653 g, 99 %), sob a forma de um óleo amarelo claro, que cristalizou quando em repouso: pf 105-107 °C ; $[\alpha]^{23}_{589} = -14,93^{\circ}$ (c = 0,75, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{18}O_3S$ (M^+) 266,0976, encontrado 266,0976.

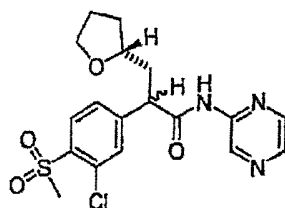
Tratou-se uma solução de ácido 2-(4-metil-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico (0,075 g, 0,28 mmole), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)-fosfónio (0,186 g, 0,42 mmole) e 2-aminotiazole (0,042 g, 0,42 mmole), no seio de cloreto de metileno (10 mL), a 25 °C, com trietilamina (0,12 mL, 0,84 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 16 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com água (10 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 10 mL). Lavou-se sequencialmente as camadas orgânicas combinadas com água (1 x 10 mL), com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N (1 x 10 mL), com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (1 x 10 mL) e uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 10 mL). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 2/3), originou a 2-(4-metano-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (80,068 g, 70 %), sob a forma de uma espuma amarela clara: $[\alpha]^{23}_{589} = -32,91^{\circ}$ (c = 0,24, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$ (M^+) 348,0966, encontrado 348,0968.

Tratou-se uma solução de 2-(4-metano-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (0,061

g, 0,18 mmole), no seio de ácido fórmico (0,20 mL, 5,25 mmole), que estava arrefecida a 0 °C, com uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30 % (0,10 mL, 0,875 mmole). Agitou-se a solução resultante a 0 °C, durante 5 minutos e depois aqueceu-se para 25 °C e agitou-se então durante 1 hora. A mistura reaccional foi re-arrefecida para 0 °C e depois parou-se a reacção com uma solução aquosa de bi-sulfureto de sódio a 10 %. Diluiu-se a mistura reaccional com água (5 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 5 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 2/3), originou a 2-(4-metano-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (0,062 g, 70 %), sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]^{23}_{589} = -33,0^\circ$ (c = 0,20, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_4S_2$ (M^+) 380,0864, encontrado 380,0873.

Exemplo 4

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propionamida



Tratou-se uma solução de tricloreto de alumínio (54,9 g, 412 mmole), no seio de clorofórmio (180 mL), em atmosfera de árgon, arrefecida para 0 °C, gota a gota, com uma solução de cloro-oxo-acetato de metilo (24,3 mL, 264 mmole), no seio de clorofórmio (180 mL). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 30 minutos e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução de 2-clorotioanizole (38,4 g, 247 mmole), no seio de

clorofórmio (180 mL). A mistura reaccional passou a ter uma cor vermelha. Deixou-se a mistura reaccional resultante aquecer até 25 °C e agitou-se durante 4 horas. A mistura reaccional foi então lentamente vertida sob gelo (700 mL). A mistura amarela resultante foi agitada durante 15 minutos e depois foi filtrada através de celite para eliminar os sais de alumínio. Extraiu-se então o filtrado no seio de cloreto de metileno (3 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o éster metílico do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-oxo-acético (36,4 g, 60 %), sob a forma de um óleo amarelo claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_9ClO_3S$ (M^+) 243,9961, encontrado 243,9958.

Aqueceu-se a 50 °C uma solução de éster metílico do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-oxo-acético (61,7 g, 252 mmole), no seio de tolueno (120 mL). Esta solução aquecida, foi então tratada, gota a gota, com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 3 M (105 mL, 313 mmole), por via de um funil de gotejamento, tendo cuidado para manter a temperatura abaixo dos 60 °C. Depois da adição estar completa, agitou-se a mistura reaccional a 50 °C, durante mais 1,5 horas, tempo durante o qual se começou a formar um precipitado amarelo. Após este tempo, retirou-se a fonte de calor e a solução aquecida foi tratada, gota a gota, com ácido clorídrico concentrado (10,6 mL, 290 mmole). A mistura reaccional resultante foi deixada arrefecer para 25 °C e depois agitou-se a 25 °C, durante 16 horas. Filtrou-se o sólido e depois lavou-se com água (50 mL) e tolueno (50 mL). Secou-se o sólido por sucção durante 1 hora e depois secou-se num dissecador com vácuo forte, para se obter o ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-oxo-acético (57,22 g, 98 %),

sob a forma de um sólido branco: pf 166 °C (dec); FAB-HRMS m/e calculado para $C_9H_7ClO_3S$ (M+Na)⁺ 252,9702, encontrado 252,9700.

Carregou-se um frasco de reacção equipado com um agitador mecânico, com hidrato de hidrazina (8,5 mL, 273 mmole). Arrefeceu-se o hidrato de hidrazina para -50 °C e depois tratou-se com o ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-oxo-acético (12,6 g, 54,6 mmole), numa só porção. A reacção foi exotérmica, o que fez subir a temperatura. A mistura de cor branca leitosa resultante, foi então aquecida para 80 °C. Depois de se atingir 80 °C, retirou-se o elemento de aquecimento e a mistura reaccional foi então tratada com hidróxido de potássio (2,09 g, 31,7 mmole), numa só porção. Altura em que se observou uma reacção exotérmica. Agitou-se então a mistura reaccional a 25 °C, até a temperatura da reacção arrefecer novamente para 80 °C. Neste momento, adicionou-se mais uma porção de hidróxido de potássio (2,09 g, 31,7 mmole). Novamente observou-se uma reacção exotérmica e deixou-se a mistura reaccional resultante arrefecer para 80 °C. Uma vez a 80 °C, adicionou-se à mistura reaccional uma terceira porção de hidróxido de potássio (2,09 g, 31,7 mmole). Observou-se uma nova manifestação de reacção exotérmica e depois de se arrefecer novamente para 80 °C, adicionou-se a quarta e quinta porções finais de hidróxido de potássio (2,09 g, 31,7 mmole). Neste momento, juntou-se o elemento de aquecimento e aqueceu-se a mistura reaccional a 100 °C, durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional homogénea resultante para 25 °C e depois diluiu-se com água (12 mL). Transferiu-se então a mistura reaccional para um funil de separação, lavou-se com mais água (12 mL) e éter de dietilo (40 mL). Separaram-se as camadas e transferiu-se a camada aquosa para um frasco. Extraíu-se a camada orgânica com água (2 x 15 mL). Combinaram-se as camadas aquosas e

trataram-se com heptano (20 mL) e agitou-se vigorosamente a mistura reaccional resultante. Tratou-se então esta solução agitada, gota a gota, com ácido clorídrico concentrado (26 mL), durante 30 minutos, enquanto a temperatura se mantinha abaixo dos 50 °C, com um banho de gelo. Formou-se uma suspensão turva e agitou-se esta suspensão a 25 °C, durante 3 horas. Recolheu-se o sólido que se formou por filtração e depois lavou-se sequencialmente com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (2 x 6 mL), heptano (1 x 12 mL) e uma solução de heptano/éter de dietilo (15 mL, 4:1). Secou-se o sólido resultante em vácuo forte, para se obter o ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-acético (10,48 g, 89 %), sob a forma de um sólido branco: pf 105,6-108,4 °C; EI-HRMS m/e calculado para C₉H₉ClO₂S (M⁺) 216,0012, encontrado 216,0022.

Tratou-se lentamente uma solução do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-acético (7,00 g, 32,30 mmole), no seio de metanol (150 mL), com ácido sulfúrico concentrado (2,8 mL, 52,65 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional resultante para a temperatura de refluxo, durante 1,5 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Diluiu-se o resíduo no seio de acetato de etilo (500 mL). Lavou-se sucessivamente a fase orgânica com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 200 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 200 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o éster metílico do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-acético (7,41 g, 99,4 %), sob a forma de um óleo amarelo claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₁ClO₂S (M⁺) 230,0168, encontrado 230,0166.

Arrefeceu-se para -78 °C uma solução de (R)-(tetra-hidro-tiopiran-3-il)-metanol (preparada tal como no exemplo

3, 0,418 g, 4,095 mmole), no seio de cloreto de metileno (10 mL) e depois tratou-se com 2,4,6-colidina (830 μ L, 6,3 mmole), seguido de anidrido de trifluorometano-sulfónico (830 μ L, 4,91 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 40 minutos e depois diluiu-se no seio de hexanos (20 mL). Lavou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 10 mL) e secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o éster (R)-tetra-hidro-furan-2-il-metílico do ácido trifluorometano-sulfónico, sob a forma de um óleo impuro.

Arrefeceu-se para -78 °C, em atmosfera de árgon, uma solução de di-isopropilamina (0,55 mL, 3,94 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (10 mL) e depois tratou-se com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (1,51 mL, 3,78 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 30 minutos e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução do éster metílico do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-acético (0,72 g, 3,15 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (3,5 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1,2 mL). A mistura reaccional passou a ter uma cor dourada e deixou-se em agitação a -78 °C, durante 1 hora. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução do éster (R)-tetra-hidro-furan-2-il-metílico do ácido trifluorometano-sulfónico (0,959 g, 4,10 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (2 mL). Deixou-se a mistura reaccional aquecer para 25 °C, e agitou-se então durante 52 horas. Parou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (25 mL) e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o tetra-hidrofurano. Extraiu-se o resíduo aquoso no seio de acetato de etilo (3 x 50 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia

rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 9/1 eluído com hexanos/acetato de etilo 85/15), originou o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico (0,519 g, 52 %), sob a forma de um óleo amarelo claro: $[\alpha]^{23}_{589} = -19,02^\circ$ ($c = 0,51$, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{19}ClO_3S$ (M^+) 314,0743, encontrado 314,0743.

Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico (0,519 g, 1,65 mmole), no seio de metanol (7 mL), com uma solução aquosa de hidróxido de lítio 0,8 M (40,7 mL, 33,0 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 1,5 horas e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Acidificou-se a camada aquosa remanescente para pH = 2 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 100 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 100 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico (0,495 g, 95,8 %), sob a forma de um óleo amarelo claro, que cristalizou após estar em repouso: pf 93-96 °C; $[\alpha]^{23}_{589} = -23,70^\circ$ ($c = 0,46$, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{17}ClO_3S$ (M^+) 300,0587, encontrado 300,0579.

Tratou-se uma solução de ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico (60 mg, 0,2 mmole), no seio de cloreto de metileno (5 mL), com N,N-dimetilformamida (3 gotas) e depois arrefeceu-se para 0 °C. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (110 µL, 0,22 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C,

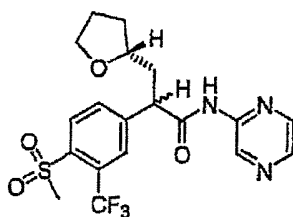
durante 30 minutos e depois deixou-se aquecer até 25 °C. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* para eliminar os dissolventes e o cloreto de oxalilo em excesso. Voltou-se a dissolver o resíduo resultante no seio tetra-hidrofurano anidro (5 mL) e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução de 2-aminopirazina (57 mg, 0,6 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (1 mL) e piridina (65 µL, 0,8 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 0 °C, durante 45 minutos. Diluiu-se então a mistura reaccional com água (2 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 5 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 1/4), originou a 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-pirazin-2-il-3(R)-(tetra-hidro-furan-2-il)-propionamida (50 mg, 66,1 %), sob a forma de uma goma incolor: $[\alpha]_{589}^{23} = -43,33^{\circ}$ ($c = 0,45$, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{20}ClN_3O_2S$ (M^+) 377,0965, encontrado 377,0979.

Arrefeceu-se para 0 °C uma solução de 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propionamida (0,060 g, 0,16 mmole), no seio de ácido fórmico (0,19 mL, 4,8 mmole) e depois tratou-se com uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30 % (0,10 mL, 0,8 mmole). Agitou-se a solução resultante a 0 °C, durante 30 minutos e depois parou-se a reacção com uma solução aquosa de bi-sulfureto de sódio a 10 %. Diluiu-se a mistura reaccional com água (5 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 5 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo resultante no seio de metanol (1 mL) e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução de permanganato de potássio (0,028 g, 0,176 mmole), no seio de água (0,5 mL). A solução castanha escura foi agitada a 25 °C,

durante 30 minutos e depois diluiu-se com metanol (10 mL). Filtrou-se a mistura reaccional para eliminar os sólidos e concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 1/1 até hexanos/acetato de etilo 1/4), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propionamida (44 mg, 67,1 %), sob a forma de uma goma incolor: calculado para $C_{18}H_{20}ClN_3O_4S$ (M^+) 409,0863, encontrado 409,0868.

Exemplo 5

2-(4-Metano-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propionamida



Tratou-se uma solução de ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acético (4,90 g, 22,06 mmole), no seio de metanol (40 mL), com ácido sulfúrico concentrado (7 gotas). Aqueceu-se a mistura reaccional para a temperatura de refluxo, durante 2 horas. Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo no seio de acetato de etilo (100 mL) e lavou-se com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 50 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o éster metílico do ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acético (5,02 g, 96 %), sob a forma de um óleo incolor.

Arrefeceu-se para $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, em atmosfera de árgon, uma solução de di-isopropilamina (1,86 mL, 13,29 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (45 mL) e tratou-se com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (5,10 mL, 12,75 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 30 minutos e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução de éster metílico do ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acético (2,51 g, 10,63 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (15 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (6,5 mL). A mistura reaccional tornou-se com uma cor dourada e deixou-se em agitação a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 1 hora. Neste momento, tratou-se a mistura reaccional com uma solução do éster (R)-tetra-hidro-furan-2-il-metílico do ácido trifluorometano-sulfónico (preparada tal como no exemplo 3, 3,23 g, 13,81 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (15 mL). Deixou-se a mistura reaccional aquecer até $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitou-se durante 16 horas. Parou-se então a reacção com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (30 mL) e depois concentrou-se *in vacuo*, para eliminar o tetra-hidrofurano. Extraiu-se o resíduo aquoso no seio de acetato de etilo (3 x 150 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados no seio de sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40M, sílica, hexanos/acetato de etilo 85/15), originou o éster metílico do ácido 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico (2,50 g, 39 %), sob a forma de um óleo incolor: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -18,62^{\circ}$ ($c = 0,29$, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S} (\text{M}+\text{Na})^{+}$ 343,0928, encontrado 343,0927.

Tratou-se, cuidadosamente, uma solução do éster metílico do ácido 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico (1,97 g, 6,15 mmole), no seio de N,N-dimetilformamida anidra (20 mL), a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, em atmosfera de

árgon, com tiometóxido de sódio (0,680 g, 9,27 mmole) e depois aqueceu-se para 100 °C, durante 3 horas. Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo* para eliminar a N,N-dimetilformamida. Fez-se uma suspensão do resíduo remanescente no seio de uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (100 mL) e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 200 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se então o resíduo resultante no seio de metanol (40 mL) e depois tratou-se com uma solução aquosa de hidróxido de lítio 0,8 M (20,60 mL, 16,7 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 16 horas e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Acidificou-se a camada aquosa remanescente para um pH = 2 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 200 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 100 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o ácido 2-(4-metil-sulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico puro (1,71 g, 83 %), sob a forma de um óleo amarelo claro: $[\alpha]_{589}^{23} = -23,26^{\circ}$ (c = 0,49, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{17}F_3O_3S$ (M-H₂O)⁺ 316,0744, encontrado 316,0749.

Tratou-se uma solução do ácido de 2-(4-metil-sulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propiónico (67 mg, 0,20 mmole), no seio de cloreto de metileno (5 mL), com N,N-dimetilformamida (3 gotas) e depois arrefeceu-se para 0 °C. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (0,11 mL, 0,22 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 30 minutos, deixou-se aquecer até 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar os

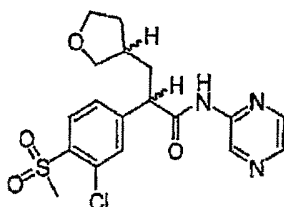
dissolventes e o excesso de cloreto de oxalilo. Voltou-se a dissolver o resíduo resultante no seio de tetra-hidrofurano anidro (5 mL) e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução de 2-aminopirazina (57 mg, 0,60 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (2 mL) e piridina (0,065 mL, 0,80 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 1,5 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com água (50 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 1/1), originou a 2-(4-metil-sulfanil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propionamida (51 mg, 61 %), sob a forma de uma goma incolor: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{20}F_3N_3O_2S$ (M)⁺ 411,1228, encontrado 411,1229.

Tratou-se uma solução de 2-(4-metil-sulfanil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propionamida (0,054 g, 0,13 mmole), no seio de ácido fórmico (0,16 mL, 3,0 mmole), arrefecida para 0 °C, com uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30 % (0,08 mL, 0,65 mmole). Agitou-se a solução resultante a 0 °C, durante 30 minutos e depois parou-se a reacção com uma solução aquosa de di-sulfureto de sódio a 10 %. Diluiu-se a mistura reaccional com água (5 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 5 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo resultante no seio de metanol (1 mL) e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução de permanganato de potássio (0,023 g, 0,143 mmole), no seio de água (0,5 mL). Agitou-se a solução castanha escura a 25 °C, durante 30 minutos e depois diluiu-se com metanol (10 mL). Filtrou-se a mistura reaccional para eliminar os sólidos e

concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 7/3 até hexanos/acetato de etilo 1/1), originou a 2-(4-metano-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propionamida (33 mg, 57,3 %), sob a forma de uma goma incolor: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{20}F_3N_3O_4S$ (M)⁺ 443,1127, encontrado 443,1137.

Exemplo 6

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-3-il)-propionamida



Tratou-se uma solução de tetra-hidro-3-furan-metanol (3,0 g, 29,4 mmole), no seio de cloreto de metileno (45 mL), a 25 °C, com 4-(dimetilamino)-piridina (3,99 g, 32,31 mmole) e cloreto de p-tolueno-sulfonilo (5,60 g, 29,37 mmole) e deixou-se a mistura reaccional em agitação a 25 °C, durante a noite. Transferiu-se então a mistura reaccional para um funil de separação e lavou-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (30 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (20 mL). Secou-se então a camada orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40M, sílica, hexanos/acetato de etilo 60/40) originou o éster tetra-hidro-furan-3-il-metílico do ácido tolueno-4-sulfônico (6,57 g, 97 %), sob a forma de um óleo incolor: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{16}O_4S$ (M+Na)⁺ 279,0661, encontrado 279,0664.

Aqueceu-se até 60 °C, durante 16 horas, uma solução do éster tetra-hidro-furan-3-il-metílico do ácido tolueno-4-sulfónico (6,50 g, 25,36 mmole), iodeto de sódio (11,02 g, 73,54 mmole) e acetona (200 mL). Arrefeceu-se então a suspensão resultante para 10 °C e filtrou-se. Lavaram-se os saís com acetona fria (50 mL). Concentraram-se então o filtrado e as águas de lavagem *in vacuo*, para se obter uma pasta espessa. A esta pasta adicionou-se cloreto de metileno (100 mL) e filtrou-se o precipitado e lavou-se com cloreto de metileno (20 mL). Secou-se então o filtrado e as águas de lavagem sobre sulfato de magnésio, filtrou-se através de uma almofada de gel de sílica e depois concentrou-se *in vacuo*, para se obter 3-iodometil-tetra-hidro-furano, sob a forma de um óleo amarelo claro.

Arrefeceu-se para -78 °C, em atmosfera de árgon, uma solução de di-isopropilamina (0,84 mL, 5,98 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (10 mL) e depois tratou-se com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (2,29 mL, 5,72 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 15 minutos. Neste momento, tratou-se lentamente a mistura reaccional com uma solução de éster metílico do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-acético (preparado tal como no exemplo 4, 1,20 g, 5,20 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (5 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (0,75 mL). Agitou-se a solução amarela brilhante a -78 °C, durante 1 hora, tempo ao fim do qual, se adicionou, por via de uma canula, uma solução de 3-iodometil-tetra-hidro-furano (2,21 g, 10,4 mmole), no seio de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (0,69 mL) e tetra-hidrofurano (5 mL). Deixou-se então a mistura reaccional aquecer até 25 °C e agitou-se durante 48 horas. Parou-se então a reacção por meio da adição de uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (30 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (3 x

30 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa de ácido sulfúrico a 10 % (25 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (25 mL). Secaram-se então as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40M, sílica, hexanos/acetato 75/25), originou o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-3-il-propiónico (663 mg, 41 %), sob a forma de um óleo amarelo claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{19}ClO_3S$ (M)⁺ 314,0743, encontrado 314,0729.

Arrefeceu-se num banho de gelo, para 0 °C, uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-3-il-propiónico (663 mg, 2,11 mmole), no seio de ácido fórmico (0,79 mL) e tetra-hidrofurano (2,89 mL) e depois tratou-se com uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30 % (1,19 mL, 10,53 mmole). Aqueceu-se então lentamente a mistura reaccional para 25 °C e depois agitou-se a 25 °C, durante 16 horas. Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 0 °C e parou-se a reacção com uma solução aquosa, saturada, de sulfureto de sódio. Extraiu-se esta solução no seio de acetato de etilo (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 50/50), originou o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-3-il)-propiónico (729 mg, 100 %), sob a forma de um sólido branco ceroso: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{19}ClO_5S$ (M+Na)⁺ 369,0534, encontrado 369,0536.

Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-3-il)-

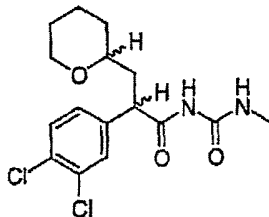
propiónico (729 mg, 2,10 mmole), no seio de etanol (20 mL), com uma solução de hidróxido de potássio (694 mg, 10,51 mmole), no seio de água (7 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas, a 25 °C, concentrou-se *in vacuo* para eliminar o etanol e depois acidificou-se para pH = 2 com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N. Extraíu-se então a mistura resultante no seio de cloreto de metileno (3 x 10 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-3-il)-propiónico (654 mg, 94 %), sob a forma de uma espuma branca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₇ClO₅S (M+Na)⁺ 355,0377, encontrado 355,0382.

Arrefeceu-se para 0 °C uma solução de trifenilfosfina (118 mg, 0,45 mmole), no seio de cloreto de metileno (5 mL) e tratou-se com N-bromo-succinimida (91 mg, 0,51 mmole). Quando a dissolução estava completa, tratou-se então a solução púrpura, arrefecida, com ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-3-il)-propiónico (100 mg, 0,30 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 0 °C, durante 20 minutos, depois aqueceu-se para 25 °C e agitou-se durante mais 30 minutos. Tratou-se então a mistura reaccional púrpura com 2-aminopirazina (43 mg, 0,45 mmole) e piridina (0,07 mL, 0,90 mmole) e agitou-se durante 16 horas, a 25 °C. Diluiu-se então a mistura reaccional com água (10 mL) e extraíu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 15 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, cloreto de metileno/metanol 1,5/98,5), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-3-il)-propionamida (46 mg, 37 %), sob a forma de uma espuma cor de laranja clara: (ES)⁺-

HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{20}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 410,0936, encontrado 410,0940.

Exemplo 7

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-ureia



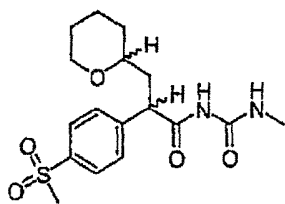
Arrefeceu-se para -78°C , em atmosfera de árgon, uma solução de di-isopropilamina (2,63 mL, 18,2 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (120 mL), tratou-se com uma solução de n-butil-lítio 2,0 M, no seio de hexanos (9,1 mL, 18,2 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78°C , durante 15 minutos, tempo ao fim do qual, se adicionou, lentamente, por via de uma canula, uma solução do éster metílico do ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (preparado tal como no exemplo 1, 3,62 g, 16,5 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (20 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (6 mL). Deixou-se em agitação a -78°C , durante 1 hora a solução amarela brilhante, tempo ao fim do qual, se adicionou, por via de uma canula, uma solução de 2-bromometil-tetra-hidro-pirano (2,5 mL, 19,8 mmole), no seio de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (4 mL). Deixou-se a mistura reaccional aquecer até 25°C e depois agitou-se durante 16 horas. Parou-se então a reacção por meio da adição de uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (30 mL) e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (3 x 40 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh,

hexanos/acetato de etilo 90/10), originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (4,68 g, 89 %), sob a forma de um óleo incolor: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2O_3$ (M^+) 316,0633, encontrado 316,0625.

Aqueceu-se a 100 °C, durante 8 horas, uma solução de éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (374 mg, 1,19 mmole), metilureia (176 mg, 2,38 mmole) e uma solução de metóxido de magnésio, no seio de metanol (7,4 % em peso, 2,5 mL, 1,78 mmole). Durante este tempo, a mistura reaccional passou a ter uma aparência turva. Neste momento, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo no seio de acetato de etilo (10 mL) e depois filtrou-se através de uma almofada de gel de sílica. Concentrou-se então o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 95/5 até hexanos/acetato de etilo 60/40), originou os dois pares diastereoméricos de 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-ureia (76 mg, 19 %), sob a forma de sólidos brancos: (1) primeiro par de diastereómeros: pf 172,8-174,2 °C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (M^+) 358,0851, encontrado 358,0848; (2) segundo par de diastereómeros: EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (M^+) 358,0851, encontrado 358,0848.

Exemplo 8

1-[2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-ureia



Tratou-se, lentamente, uma solução de ácido 4-(metano-sulfonil)-fenil-acético (43,63 g, 0,204 mole), no seio de metanol (509 mL), com ácido sulfúrico concentrado (2 mL). Aqueceu-se a mistura reaccional resultante à temperatura de refluxo, durante 19 horas. Deixou-se mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Diluiu-se o resíduo no seio de acetato de etilo (800 mL). Lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 200 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 200 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, hexanos/acetato de etilo 1/1), originou o éster metílico do ácido 4-(metano-sulfonil)-fenil-acético (45,42 g, 98 %), sob a forma de um óleo amarelo, que solidificou ficando sobre a forma de um sólido corado do tipo creme após repouso durante um certo tempo a 25 °C: pf 78-80 °C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₂O₄S (M⁺) 228,0456, encontrado 228,0451.

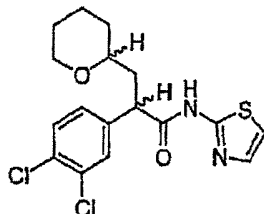
Arrefeceu-se para -78 °C, em atmosfera de árgon, uma solução de di-isopropilamina (0,67 mL, 4,82 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (30 mL) e tratou-se com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (1,93 mL, 4,82 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 15 minutos. Neste momento, tratou-se a mistura reaccional com uma solução do éster metílico do ácido (4-metano-sulfonil-fenil)-acético (1,00 g, 4,38 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (6 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-

pirimidinona (2 mL). Deixou-se a solução amarela brilhante em agitação a -78 °C, durante 1 hora, tempo ao fim do qual, se adicionou, por via de uma canula, uma solução de 2-bromometil-tetra-hidro-pirano (0,67 mL, 5,26 mmole), no seio de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1 mL). Deixou-se a mistura reaccional aquecer até 25 °C e depois agitou-se durante 16 horas. Parou-se então a reacção por meio da adição de uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (20 mL) e extraiu-se no seio acetato de etilo (3 x 15 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40M, sílica, hexanos/acetato de etilo 70/30), originou o éster metílico do ácido 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (157 mg, 11 %), sob a forma de um óleo incolor: EI-HRMS m/e calculado para C₁₆H₂₂O₅S (M⁺) 326,1188, encontrado 326,1189.

Aqueceu-se a 100 °C, durante 8 horas, uma solução do éster metílico do ácido 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (75 mg, 0,23 mmole), metilureia (34 mg, 0,46 mmole) e uma solução de metóxido de magnésio, no seio de metanol (7,4 % em peso, 0,49 mL, 0,35 mmole) e metanol (0,5 mL). Ao fim deste tempo, a mistura reaccional ficou com uma aparência turva. Neste momento, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo no seio de acetato de etilo (10 mL) e depois filtrou-se através de uma almofada de gel de sílica. Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 30/70), originou a 1-[2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-ureia (5 mg, 6 %), sob a forma de um óleo incolor: FAB-HRMS m/e calculado para C₁₇H₂₄N₂O₅S (M+H)⁺ 369,1484, encontrado 369,1495.

Exemplo 9

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



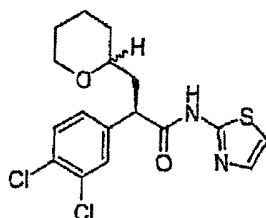
Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (preparada tal como no exemplo 7, 4,68 g, 14,75 mmole), no seio de etanol (150mL), com uma solução de hidróxido de potássio (1,66 g, 29,50 mmole), no seio de água (16 mL) e agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 1 hora. Diluiu-se então a mistura reaccional com água (50 mL), concentrou-se *in vacuo* para eliminar o etanol e depois acidificou-se para pH = 2 com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N. Extraiu-se então o produto no seio de cloreto de metileno (3 x 20 mL) e secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, cloreto de metileno/metanol 90/10 mais ácido acético a 1 %), originou o ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (3,91 g, 87 %), sob a forma de um óleo incolor claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₆Cl₂O₃ (M⁺) 302,04765, encontrado 302,0473.

Tratou-se uma solução do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (81 mg, 0,27 mmole), no seio de N,N-dimetilformamida (5 mL), com hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurónio (112 mg, 0,29 mmole), N,N-di-isopropiletilamina (0,14 mL, 0,80 mmole) e 2-aminotiazole (40 mg, 0,40 mmole). Agitou-se a mistura

reaccional a 25 °C, durante 16 horas. Neste momento, diluiu-se a mistura reaccional com água (10 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (3 x 15 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água (1 x 10 mL), uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N (1 x 10 mL), uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (1 x 10 mL) e uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 10 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 90/10 até hexanos/acetato de etilo 60/40), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (35 mg, 34 %), sob a forma de um óleo amarelo claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₂S (M⁺) 384,0466, encontrado 384,0468.

Exemplo 10

2(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



Arrefeceu-se para -78 °C, uma solução do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (preparado tal como no exemplo 9, 2,56 g, 8,44 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (80 mL) e tratou-se com trietilamina (1,30 mL, 9,65 mmole) seguida de cloreto de trimetilacetilo (1,10 mL, 8,84 mmole). Agitou-se a pasta branca resultante a -78 °C, durante 15 minutos e depois a 0 °C, durante 45 minutos. Num frasco separado, arrefeceu-se para -78 °C, uma solução de (S)-4-isopropil-2-oxazolidinona (1,04 g, 8,04 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (40 mL), tratou-se com uma solução de n-

butil-lítio a 2,5 M, no seio de hexanos (3,4 mL, 8,44 mmole). Agitou-se a solução a -78 °C, durante 10 minutos e depois deixou-se aquecer até 25 °C, momento em que se agitou durante mais 10 minutos. Neste momento, voltou a arrefecer-se a primeira mistura reaccional para -78 °C. Adicionou-se a segunda mistura reaccional à primeira mistura reaccional durante um período de 5 minutos, por via de uma canula. Agitou-se então as misturas reacionais combinadas a -78 °C, durante 15 minutos e depois deixou-se aquecer para 25 °C e agitou-se durante mais 1,5 horas. Neste momento, parou-se a reacção pela adição de uma solução aquosa de di-sulfureto de sódio (25 mL) e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (3 x 30 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 15 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 15 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos até hexanos/acetato de etilo 80/20), originou dois produtos: (1) 3-[2(S)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil]-4(S)-isopropil-oxazolidin-2-ona (506 mg, 15 %), sob a forma de um óleo incolor claro; e (2) 3-[2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil]-4(S)-isopropil-oxazolidin-2-ona (560 mg, 17 %), sob a forma de um óleo incolor claro.

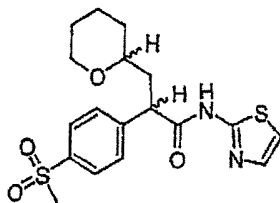
Arrefeceu-se para 0 °C uma solução de 3-[2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil]-4(S)-isopropil-oxazolidin-2-ona (560 mg, 1,40 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (30 mL) e água (10 mL) e tratou-se com uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30 % (0,7 mL) e hidróxido de lítio (117 mg, 2,80 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 1 hora. Neste momento, parou-se a reacção com uma solução aquosa de sulfureto de sódio (0,71 g,

5,6 mmole no seio de 4 mL), seguida da adição de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio 0,5 N (13 mL). Eliminou-se então o tetra-hidrofurano *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo com água (60 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 20 mL). Acidificou-se então a camada aquosa para pH = 2 com uma solução aquosa de ácido clorídrico 5 N e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (4 x 25 mL). Secaram-se então as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o ácido 2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (203 mg, 48 %), sob a forma de um óleo incolor claro.

Tratou-se uma solução do ácido 2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (80 mg, 0,26 mmole), hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio (177 mg, 0,40 mmole) e 2-aminotiazole (40 mg, 0,40 mmole), no seio de cloreto de metileno (10 mL), a 25 °C, com trietilamina (0,11 mL, 0,79 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C. durante 16 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com água (10 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 10 mL). Lavaram-se, sequencialmente, as camadas orgânicas combinadas com água (1 x 10 mL), com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N (1 x 10 mL), com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (1 x 10 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 10 mL). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 95/5 até hexanos/acetato de etilo 70/30), originou a 2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (57 mg, 57 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ (M^+) 384,066, encontrado 384,1467.

Exemplo 11

2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



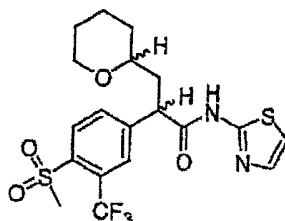
Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (preparado tal como no exemplo 8, 75 mg, 0,23 mmole), no seio de etanol (5 mL), com uma solução de hidróxido de potássio (32 mg, 0,58 mmole), no seio de água (1 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas, a 25 °C. Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo* para eliminar o etanol e depois acidificou-se para pH = 2 com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N. Extraiu-se então esta solução no seio de cloreto de metileno (3 x 15 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos até hexanos/acetato de etilo 60/40 mais ácido acético a 1 %), originou o ácido 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (60 mg, 85 %), sob a forma de um sólido branco: FAB-HRMS m/e calculado para C₁₅H₂₀O₅S (M+H)⁺ 313,1109, encontrado 313,1111.

Tratou-se uma solução do ácido 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (60 mg, 0,19 mmole), hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)-fosfónio (127 mg, 0,29 mmole) e 2-aminotiazole (28 mg, 0,29 mmole), no seio de cloreto de metileno (5 mL), a 25 °C, com trietilamina (0,08 mL, 0,58 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 16 horas.

Diluiu-se então a mistura reaccional com água (10 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 15 mL). Lavaram-se, sequencialmente, as camadas orgânicas combinadas com água (1 x 10 mL), com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N (1 x 10 mL), com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (1 x 10 mL) e com uma solução saturada de cloreto de sódio (1 x 10 mL). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 20/80), originou a 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (54 mg, 71 %), sob a forma de um óleo incolor: EI-HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_4S_2$ (M^+) 394,1021, encontrado 394,1021.

Exemplo 12

2-(4-Metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazole-2-il-propionamida



Arrefeceu-se para $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, em atmosfera de árgon, uma solução de (tetra-hidro-piran-2-il)-metanol (3,40 g, 29,26 mmole), no seio de cloreto de metileno anidro (140 mL) e 2,6-lutidina (5,23 mL, 45,02 mmole) e depois tratou-se com anidrido trifluorometano-sulfônico (5,78 mL, 35,11 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 1 hora e depois diluiu-se com hexanos (200 mL). Lavou-se então a mistura com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 50 % (150 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o éster tetra-hidro-piran-2-il-

metílico do ácido trifluorometano-sulfónico, sob a forma de um óleo impuro que foi utilizado sem mais purificação.

Tratou-se uma solução de di-isopropilamina (7,04 mL, 49,97 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (140 mL), arrefecido para -78 °C, em atmosfera de árgon, com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (19,8 mL, 49,5 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 30 minutos e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução do ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acético (5,00 g, 22,51 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (25 mL) e com 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (8,5 mL). a mistura reaccional ficou com uma cor dourada e deixou-se em agitação, a -78 °C, durante 1 hora. Neste momento, tratou-se a mistura reaccional com uma solução de éster tetra-hidro-piran-2-il-metílico do ácido trifluorometano-sulfónico (7,26 g, 29,26 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (100 mL). Deixou-se a mistura reaccional aquecer para 25 °C e agitou-se então durante 30 minutos. Parou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (100 mL) e depois concentrou-se *in vacuo*, para eliminar o tetra-hidrofurano. Acidificou-se o resíduo aquoso para pH = 2 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N. Extraiu-se a camada orgânica resultante no seio de acetato de etilo (2 x 250 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 3/7 até hexanos/acetato de etilo 1/1), originou o ácido 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (5,20 g, 72 %), sob a forma de uma goma amarela: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{16}F_4O_3$ (M+Na)⁺ 343,0931, encontrado 343,0928.

Tratou-se, cuidadosamente, uma solução do ácido 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (5,20 g, 16,24 mmole), no seio de N,N-dimetilformamida anidra (90 mL), a 25 °C, em atmosfera de árgon, com hidreto de sódio a 95 % (410 mg, 17,05 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 30 minutos e depois tratou-se com tiometóxido de sódio (2,40 g, 32,48 mmole). Aqueceu-se esta mistura para 100 °C, durante 4,5 horas e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar a N,N-dimetilformamida. Diluiu-se o resíduo com água (100 mL) e depois acidificou-se para pH = 2 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N. Extraíu-se a camada aquosa resultante no seio de acetato de etilo (2 x 600 mL). Secaram-se os extractos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, clorofórmio/metanol 98/2 até clorofórmio/metanol 9/1), originou o ácido 2-(4-metil-sulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (5,70 g, 100%), sob a forma de uma goma amarela: EI-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₉F₃O₃S (M+Na)⁺ 371,0899, encontrado 371,0902.

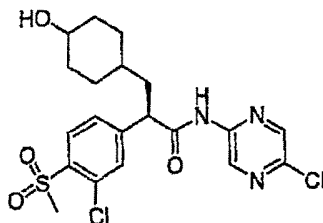
Tratou-se uma solução do ácido 2-(4-metil-sulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (348 mg, 1,0 mmole), no seio de ácido fórmico (1,20 mL, 30 mmole) e tetra-hidrofurano (1,0 mL), arrefecida para 0 °C, com uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30 % (1,34 mL, 10 mmole). Deixou-se a solução resultante aquecer para 25 °C, e agitou-se então durante 24 horas. Voltou-se a arrefecer a mistura reaccional para 0 °C, parou-se a reacção com uma solução aquosa, saturada, de di-sulfureto de sódio e depois extraíu-se no seio de acetato de etilo (2 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o ácido 2-

(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (378 mg, 100 %), sob a forma de uma goma incolor: EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{19}F_3O_5S$ (M+Na)⁺ 403,0797, encontrado 403,0803.

Tratou-se uma solução do ácido 2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (50 mg, 0,13 mmole), no seio de cloreto de metileno (1 mL), com N,N-dimetilformamida (3 gotas) e depois arrefeceu-se para 0 °C. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (0,08 mL, 0,156 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 30 minutos, deixou-se aquecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar os dissolventes e o excesso de cloreto de oxalilo. Voltou-se a dissolver o resíduo no seio de tetra-hidrofurano anidro (1 mL) e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução de 2-aminotiazole (28 mg, 0,27 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (1 mL) e 2,6-lutidina (0,08 mL, 0,65 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 16 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com água (50mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 7/3 até hexanos/acetato de etilo 6/4 até hexanos/acetato de etilo 1/1), originou a 2-(4-metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazole-2-il-propionamida (37 mg, 61 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_2O_4S_2$ (M+H)⁺ 463,0968, encontrado 463,0974.

Exemplo 13

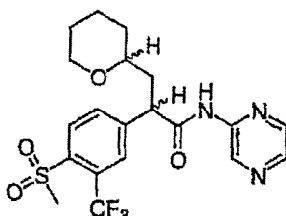
2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-propionamida



Tratou-se uma solução de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (preparado tal como no Exemplo 61, 30,0 mg, 0,064 mmole), no seio de metanol (0,5 mL), tratou-se com boro-hidreto de sódio (6,03 mg, 0,16 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 5 minutos. Diluiu-se então a mistura reaccional com acetato de etilo (5 mL) e parou-se a reacção pela adição, gota a gota, de água. Diluiu-se então a mistura reaccional com mais água (5 mL) e concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Extraiu-se a pasta resultante no seio de acetato de etilo (3 x 5 mL) e secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12S, sílica, hexanos/acetato de etilo 3/7), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-propionamida (29,0 mg, 96,3 %) sob a forma de uma espuma amarela clara: EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₃Cl₂N₃O₄S (M+H)⁺ 472,0859, encontrado 472,0866.

Exemplo 14

2-(4-Metano-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionamida

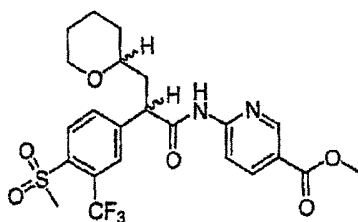


Tratou-se uma solução de ácido 2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (preparado tal como no exemplo 12, 50 mg, 0,13 mmole), no seio de cloreto de metileno (1 mL), com N,N-dimetilformamida (3 gotas) e depois arrefeceu-se para 0 °C. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (0,08 mL, 0,156 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 30 minutos, deixou-se aquecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar os dissolventes e o excesso de cloreto de oxalilo. Voltou-se a dissolver o resíduo resultante no seio de tetra-hidrofurano anidro (1 mL) e tratou-se, gota a gota, com uma solução de 2-aminopirazina (15 mg, 0,156 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (1 mL) e 2,6-lutidina (0,02 mL, 0,157 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 16 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com água (50 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 7/3 até hexanos/acetato de etilo 1/1), originou a 2-(4-metano-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionamida (13 mg, 22 %), sob a

forma de uma goma incolor: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}F_3N_3O_4S$ $(M+Na)^+$ 480,1175, encontrado 480,1177.

Exemplo 15

Éster metílico do ácido 6-[2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico



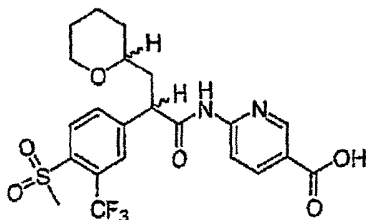
Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 16 horas, uma mistura de ácido 6-aminonicotínico (4,0 g, 28,9 mmole), metanol (75 mL) e ácido clorídrico concentrado (4 mL). Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Tratou-se o sólido resultante com água (20 mL) e bicarbonato de sódio suficiente para ajustar o pH = 8. Extraíu-se então a solução no seio de acetato de etilo (3 x 25 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o éster metílico do ácido 6-aminonicotínico (3,12 g, 71 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}F_3N_3O_4S$ (M^+) 152,0586, encontrado 152,0586.

Tratou-se uma solução do ácido 2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propiónico (preparado tal como no exemplo 12, 300 mg, 0,79 mmole), no seio de cloreto de metileno (6 mL), com N,N-dimetilformamida (7 gotas) e depois arrefeceu-se para 0 °C. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (0,48 mL, 0,95 mmole).

Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 30 minutos, deixou-se aquecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar os dissolventes e o excesso de cloreto de oxalilo. Voltou-se a dissolver o resíduo resultante no seio de tetra-hidrofurano anidro (6 mL) e tratou-se, gota a gota, com uma solução do éster metílico do ácido 6-aminonicotínico (252 mg, 1,67 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (5 mL) e de 2,6-lutidina (0,48 mL, 3,95 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 16 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com água (100 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 7/3 até hexanos/acetato de etilo 1/1), originou o éster metílico do ácido 6-[2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico (227 mg, 55 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para C₂₃H₂₅F₃N₂O₆S (M+H)⁺ 537,1277, encontrado 537,1284.

Exemplo 16

Ácido 6-[2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico

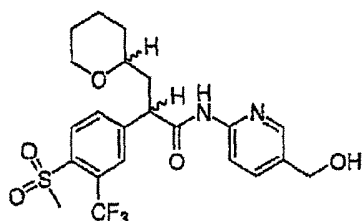


Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 6-[2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-pi-ran-2-il)-propionilamino]-nicotínico (preparado tal como no exemplo 15, 21 mg, 0,04 mmole), no seio de metanol (0,40 mL),

com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N (0,20 mL, 0,20 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 1 hora. Diluiu-se então a mistura reaccional com água e concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Acidificou-se o resíduo aquoso resultante para pH = 2 com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 10 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o ácido 6-[2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil-amino]-nicotínico puro (15 mg, 75 %), sob a forma de uma goma incolor: EI-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₃F₃O₆S (M+H)⁺ 501,1302, encontrado 501,1305.

Exemplo 17

N-(5-Hidroximetil-piridin-2-il)-2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionamida

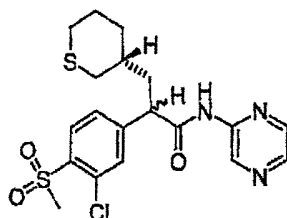


Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 6-[2-(4-metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-pi-ran-2-il)-propionilamino]-nicotínico (preparado tal como no exemplo 15, 129 mg, 0,25 mmole), no seio de éter etílico (6 mL), arrefecido para 0 °C, com uma solução de hidreto de alumínio e lítio 1,0 M, no seio de éter de dietilo (0,30 mL, 0,30 mmole). Agitou-se a mistura reaccional cor de laranja a 0 °C, durante 1 hora. Parou-se então a reacção pela adição, gota a gota, de água (10 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 10 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se

in vacuo. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 8/2), originou a N-(5-hidroximetil-piridin-2-il)-2-(4-metano-sulfonil-3-trifluoro-metil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionamida (44 mg, 36 %), sob a forma de uma espuma de cor creme: EI-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{25}F_3N_2O_5S$ (M+H)⁺ 487,1509, encontrado 487,1514.

Exemplo 18

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-tiopiran-3(R)-il)-propionamida



Arrefeceu-se para 0 °C uma pasta do éster metílico do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-acético (preparado tal como no exemplo 4, 1,00 g, 4,33 mmole), no seio de ácido fórmico (6,54 mL, 92,30 mmole) e depois tratou-se com uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30 % (1,47 mL, 13,85 mmole). Deixou-se a solução resultante aquecer para 25 °C e agitou-se durante 15 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional num banho de gelo e precipitou o produto pela adição de água (100 mL). Filtrou-se o sólido, lavou-se com água e secou-se por sucção, para se obter o éster metílico do ácido (3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-acético puro (1,11 g, 97,5 %), sob a forma de um sólido branco: pf 54-57 °C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{11}ClO_4S$ (M⁺) 262,0066, encontrado 262,0060.

Tratou-se uma solução de 3,3'-tiodipropionato de dimetilo (30,00 g, 144,0 mmole), no seio de éter dimetílico de etileno-glicol (200 mL), em atmosfera de azoto, com

hidreto de sódio (7,00 g, 145,8 mmole) e aqueceu-se a reacção à temperatura de refluxo, durante 1,5 horas. Arrefeceu-se então a mistura reaccional para 25 °C e tratou-se lentamente com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio. Eliminou-se então o dissolvente *in vacuo* e diluiu-se o resíduo resultante com água (500 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (3 x 300 mL). Lavaram-se então os extractos orgânicos combinados com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 150 mL), seguida de uma solução aquosa, saturada de cloreto de sódio (1 x 150 mL). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage, realizada em dois lotes (FLASH 40M, sílica, hexanos/éter de dietilo 9/1), originou o éster metílico do ácido 4-hidroxi-5,6-di-hidro-2H-tiopiran-3-carboxílico (12,89 g, 51,4 %), sob a forma de um óleo incolor.

Tratou-se uma suspensão de fermento de padeiro (fermento Saf-Instant, 30 g), no seio de água (700 mL), com sacarose (142 g). Agitou-se a mistura a 25 °C, durante 6 horas. Neste momento, adicionou-se o éster metílico do ácido 4-hidroxi-5,6-di-hidro-2H-tiopiran-3-carboxílico (4,06 g, 23,31 mmole). Agitou-se a pasta resultante a 25 °C, durante 22 horas e depois filtrou-se através de uma almofada de celite. Extraiu-se o filtrado no seio de acetato de etilo (5 x 300 mL). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 150 mL), secaram-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40M, sílica, hexanos/acetato de etilo 3/1), originou o éster metílico do ácido 4(S)-hidroxi-tetra-hidro-tiopiran-3(R)-carboxílico (4,08 g, 99,3 %), sob a forma de um óleo incolor: $[\alpha]^{23}_{589} = +37,76^{\circ}$ (c = 2,9, metanol).

Tratou-se uma solução do ácido 4(S)-hidroxi-tetra-hidro-tiopiran-3(R)-carboxílico (1,00 g, 5,674 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (50 mL), em atmosfera de árgon, com 1,1'-tiocarbonildi-imidazole (2,085 g, 11,35 mmole) e piridina (6,88 µL, 8,511 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 36 horas e depois diluiu-se com acetato de etilo (100 mL). Lavou-se a solução resultante, sequencialmente, com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 50 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 50 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40M, sílica, hexanos/acetato de etilo 4/1), originou o éster metílico do ácido 4(S)-(imidazole-1-carbotioiloxi)-tetra-hidro-tiopiran-3(R)-carboxílico (901 mg, 55,4 %), sob a forma de um óleo bege: EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₁₄N₂O₃S₂ (M⁺) 286,0446, encontrado 286,0438.

Tratou-se uma solução de hidreto de tributilo-estanho (1,702 mL, 6,292 mmole), no seio de dioxano (82,59 mL), com 2,2'-azobisisobutironitrilo (110,7 mg, 0,661 mmole). Aqueceu-se a mistura resulte à temperatura de refluxo, durante 2 horas. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução do éster metílico do ácido 4(S)-(imidazole-1-carbotioiloxi)-tetra-hidro-tiopiran-3(R)-carboxílico (901 mg, 3,146 mmole), no seio de dioxano (3 mL). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante mais 30 minutos e depois arrefeceu-se num banho de gelo. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Fez-se uma suspensão do resíduo resultante no seio de acetonitrilo (100 mL) e lavou-se com hexanos (3 x 30 mL). Concentrou-se a solução resultante *in vacuo*, dissolveu-se no seio de tetra-hidrofurano anidro (18,07 mL), em atmosfera de árgon, arrefeceu-se num banho de gelo e depois tratou-se com uma solução de hidreto de alumínio e lítio 1,0 M, no seio de

tetra-hidrofurano (3,159 mL, 3,159 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 20 minutos e depois parou-se a reacção pela adição de acetato de etilo (30 mL). Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio e separaram-se as camadas. Lavou-se então a camada aquosa com acetato de etilo (2 x 25 mL) e lavaram-se os extractos orgânicos combinados com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 7/3), originou o (R)-(tetra-hidro-tiopiran-3-il)-metanol (291 mg, 69,7 %), sob a forma de um óleo incolor: $[\alpha]_{589}^{23} = -4,87^{\circ}$ ($c = 0,78$, metanol); EI-HRMS m/e calculado para C₆H₁₂OS (M⁺) 132,0609, encontrado 132,0614.

Tratou-se uma solução de (R)-(tetra-hidro-tiopiran-3-il)-metanol (180 mg, 1,36 mmole), no seio de cloreto de metileno (16,82 mL), arrefecida para -78 °C, com 2,6-lutidina (192,8 µL, 1,66 mmole), seguida de anidrido de trifluorometano-sulfónico (268,0 µL, 1,63 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 10 minutos e depois diluiu-se com hexanos (20 mL). Lavou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 10 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo resultante no seio de acetona (17 mL) e tratou-se com iodeto de sódio (612,3 mg, 4,086 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 10 minutos e depois concentrou-se *in vacuo*. Suspendeu-se o resíduo no seio de cloreto de metileno (25 mL). Lavou-se esta mistura com água (1 x 15 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12S, sílica, hexanos/acetato de etilo 97/3), originou o 3(R)-iodometil-tetra-hidro-tiopirano (139 mg, 42,2

%), sob a forma de um óleo amarelo claro, que não foi caracterizado mas foi utilizado imediatamente para a reacção de alquilação.

Tratou-se uma solução de di-isopropilamida de lítio 2,0 M, no seio de heptano/tetra-hidrofurano/etilbenzeno (564,0 μ L, 1,128 mmole) e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (157,0 μ L, 1,040 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (3 mL), arrefecida para -78 °C, em atmosfera de azoto, com o éster metílico do ácido (3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-acético (269,4 mg, 1,02 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 1 hora e depois aqueceu-se para 0 °C. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução de 3(R)-iodometil-tetra-hidro-tiopirano (71,00 mg, 0,293 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (1 mL) e depois deixou-se aquecer até 25 °C, agitando-se em seguida durante 19 horas. Parou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (10 mL) e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o tetra-hidrofurano. Extraiu-se o resíduo aquoso no seio de acetato de etilo (2 x 20 mL) e depois secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 4/1), originou o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3(R)-(tetra-hidro-tiopiran-3-il)-propiónico (96 mg, 86,9 %), sob a forma de um óleo incolor: $[\alpha]^{23}_{589} = +10,93^\circ$ (c = 0,76, metanol); EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{21}ClO_4S_2$ (M^+) 376,0570, encontrado 376,0574.

Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3(R)-(tetra-hidro-tiopiran-3-il)-propiónico (247 mg, 0,655 mmole), no seio de metanol (4,75 mL), com uma solução aquosa de hidróxido de lítio 0,8 M (7,27 mL, 5,895 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25

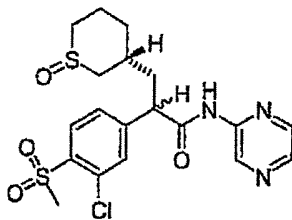
°C, durante 1,5 horas e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Acidificou-se a camada aquosa remanescente para pH = 2 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 100 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 100 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3(R)-(tetra-hidro-tiopiran-3-il)-propiónico puro (227,0 mg, 95,5 %), sob a forma de uma espuma amarela clara: $[\alpha]_{589}^{23} = +12,21^{\circ}$ (c = 0,79, metanol).

Arrefeceu-se para 0 °C, uma solução do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3(R)-(tetra-hidro-tiopiran-3-il)-propiónico (52 mg, 0,143 mmole), no seio de cloreto de metileno (1 mL), depois tratou-se com N,N-dimetilformamida (0,1 mL). Tratou-se a mistura reaccional com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (143 µL, 0,286 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 30 minutos, deixou-se aquecer até 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo* para se eliminar os dissolventes e o excesso de cloreto de oxalilo. Voltou-se a dissolver o resíduo resultante no seio de tetra-hidrofurano anidro (1 mL) e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução de 2-aminopirazina (27,2 mg, 0,286 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (1 mL) e piridina (57,8 µL, 0,715 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 30 minutos. Diluiu-se então a mistura reaccional com água (2 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 5 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 1/1), originou o 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3(R)-(tetra-hidro-tiopiran-3-il)-propionamida (44 mg, 69,8

%), sob a forma de uma goma incolor: EI-HRMS m/e calculada para $C_{19}H_{22}ClN_3O_3S_2$ (M+H)⁺ 440,0864, encontrado 440,0867.

Exemplo 19

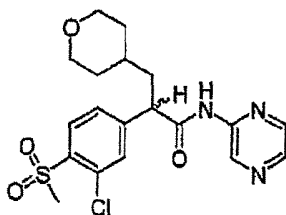
2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(1-oxo-hexa-hidro-1λ⁴-
tiopiran-3-(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida



Tratou-se uma pasta de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-tiopiran-3(R)-il)-pro-pionamida (preparada tal como no exemplo 18, 10,0 mg, 0,0227 mmole), no seio de ácido fórmico (68,5 µL, 1,816 mmole), arrefecida para 0 °C, com uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30 % (7,7 µL, 0,068). Agitou-se a solução resultante a 0 °C, durante 10 minutos. Parou-se a reacção pela adição de uma solução aquosa de sulfureto de sódio a 10 % (1 mL) e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 5 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12S, sílica, clorofór-mio/metanol 93/7), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(1-oxo-hexa-hidro-1λ⁴-tiopiran-3(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (10,0 mg, 96,5 %), sob a forma de uma goma bege: EI-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₂ClN₃O₄S₂ (M+Na)⁺ 478,0632, encontrado 478,0632.

Exemplo 20

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-
hidro-piran-4-il)-propionamida



Tratou-se uma solução de (tetra-hidro-piran-4-il)-metanol (1,0 g, 8,61 mmole, preparada de acordo com a patente de invenção WO 99/00385), no seio de cloreto de metileno (30 mL), a 25 °C, com 4-(dimetilamino)-piridina (1,17 g, 9,47 mmole) e cloreto de p-tolueno-sulfonilo (1,64 g, 8,61 mmole) e depois deixou-se em agitação a 25 °C, durante a noite. Transferiu-se a mistura reaccional para um funil de separação e lavou-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (10 mL), com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (10 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (10 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 75/25) originou o éster tetra-hidro-piran-4-il-metílico do ácido tolueno-4-sulfónico (1,77 g, 76 %), sob a forma de um óleo incolor.

Aqueceu-se até 60 °C, durante 16 horas, uma solução do éster tetra-hidro-piran-4-il-metílico do ácido tolueno-4-sulfónico (1,77 g, 6,55 mmole) e iodeto de sódio (2,85 g, 18,99 mmole), no seio de acetona (26 mL). Arrefeceu-se então a suspensão resultante para 10 °C e filtrou-se. Lavaram-se os sais com acetona fria (5 mL) e o filtrado e as águas de lavagem foram concentrados *in vacuo* para se obter uma pasta espessa. Tratou-se esta pasta com cloreto de metileno (10 mL). Eliminou-se o precipitado resultante por filtração e lavou-se com cloreto de metileno (10 mL). Secou-se então o filtrado e as águas de lavagem sobre sulfato de magnésio, filtrou-se através de uma almofada de gel de sílica e depois

concentrou-se *in vacuo*, para se obter 4-iodometil-tetra-hidro-pirano, sob a forma de um óleo amarelo claro.

Tratou-se uma solução de di-isopropilamina (0,33 mL, 2,38 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (6 mL), arrefecida para -78 °C, em atmosfera de árgon, com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (0,95 mL, 2,38 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 15 minutos, tempo ao fim do qual, se adicionou, lentamente, por via de uma canula, uma solução do éster metílico do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-acético (preparado tal como no exemplo 4, 500 mg, 2,17 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (1 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (0,5 mL). Deixou-se a solução amarela esverdeada em agitação a -78 °C, durante 1 hora, tempo ao fim do qual, se adicionou, por via de uma canula, uma solução de 4-iodometil-tetra-hidro-pirano (588 mg, 2,60 mmole), no seio de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (0,5 mL). Deixou-se então a mistura reaccional aquecer para 25 °C e depois agitou-se durante 16 horas. Parou-se então a reacção por meio da adição de uma solução aquosa, saturada de cloreto de amónio (30 mL). Extraiu-se esta solução no seio de acetato de etilo (3 x 20 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa de ácido sulfúrico a 10 % (2 x 50 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (2 x 50 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 75/25), originou o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propiónico (431 mg, 61 %), sob a forma de um óleo amarelo: EI-HRMS m/e calculado para C₁₆H₂₁ClO₃S (M⁺) 328,0900, encontrado 328,0898.

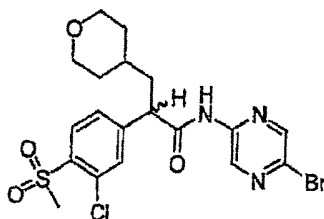
Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propiónico (200 mg, 0,61 mmole), no seio de ácido fórmico (0,23 mL) e tetra-hidrofurano (0,5 mL), arrefecida para 0 °C, com uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30 % (0,35 mL, 3,04 mmole). Aqueceu-se lentamente a mistura reaccional para 25 °C e depois agitou-se durante 16 horas. Arrefeceu-se então a mistura reaccional para 0 °C, parou-se a reacção com uma solução aquosa, saturada, de sulfureto de sódio e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 60/40), originou o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propiónico (190 mg, 87 %), sob a forma de um óleo incolor: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₆H₂₁ClO₅S (M+Na)⁺ 383,0690, encontrado 383,0692.

Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propiónico (190 mg, 0,53 mmole), no seio de etanol (10 mL), com uma solução de hidróxido de potássio (174 mg, 2,64 mmole), no seio de água (4 mL). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 2,5 horas. Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo* para eliminar o etanol e depois acidificou-se para pH = 2 com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N. Extraiu-se então a solução resultante no seio de cloreto de metileno (3 x 10 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propiónico (167 mg, 92 %), sob a forma de uma espuma branca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₉ClO₅S (M+Na)⁺ 369,0534, encontrado 369,0536.

Tratou-se, gota a gota, uma solução do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propiónico (165 mg, 0,48 mmole), no seio de cloreto de metileno (12 mL) e de N,N-dimetilformamida (1 gota), arrefecida para 0 °C, com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (0,27 mL, 0,55 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 30 minutos. Neste momento, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*, para se obter um óleo amarelo claro. Dissolveu-se este óleo no seio de tetra-hidrofurano (5 mL) e depois tratou-se com uma solução de 2-aminopirazina (91 mg, 0,95 mmole) dissolvida no seio de tetra-hidrofurano (10 mL) e piridina (0,19 mL, 2,4 mmole). Agitou-se então a mistura reaccional a 25 °C, durante 16 horas. Neste momento, diluiu-se a mistura reaccional com água (15 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 25 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 25/75), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida (100 mg, 50 %), sob a forma de uma espuma branca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₂ClN₃O₄S (M+H)⁺ 424,1093, encontrado 424,1095.

Exemplo 21

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida

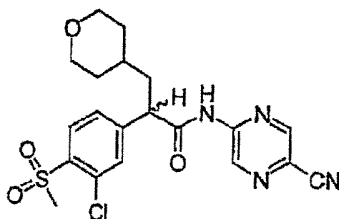


Tratou-se uma solução do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propiónico (prepa-

rado como no exemplo 20, 470 mg, 1,36 mmole), no seio de cloreto de metileno (25 mL) e N,N-dimetilformamida (1 gota), arrefecida para 0 °C, com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (0,78 mL, 1,56 mmole) e depois agitou-se a 0 °C, durante 30 minutos. Neste momento, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*, para se obter um óleo amarelo claro. Dissolveu-se este óleo no seio de tetra-hidrofurano (10 mL) e depois tratou-se com uma solução de 2-amino-5-bromopirazina (472 mg, 2,71 mmole, preparada de acordo com *Tetrahedron* **1988**, 44, 2977-2983), no seio de tetra-hidrofurano (20 mL) e piridina (0,55 mL, 6,78 mmole). Agitou-se então a mistura reaccional a 25 °C, durante 16 horas. Neste momento, diluiu-se a reacção com água (15 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 25 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 40/60), originou a N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida (477 mg, 70 %), sob a forma de uma espuma amarela: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁ClBrN₃O₄S (M+H)⁺ 502,0198, encontrado 502,0205.

Exemplo 22

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida

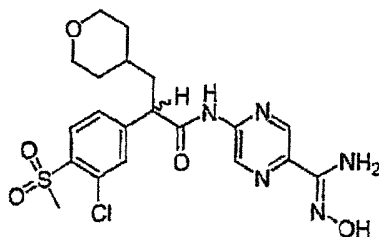


Tratou-se uma solução de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-

propionamida (preparada tal como no exemplo 21, 325 mg, 0,65 mmole), no seio de N,N-dimetilformamida (5 mL), a 25 °C, com cianeto de potássio (105 mg, 1,62 mmole), iodeto de cobre(I) (307 mg, 1,62 mmole), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (22 mg, 0,02 mmole) e 18-croa-6 (25 mg, 0,09 mmole). Aqueceu-se então esta mistura reaccional para 150 °C, sob atmosfera de árgon, durante 5 horas. Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C, concentrou-se para metade do seu volume e depois adicionou-se clorofórmio (40 mL) até todos os sais se precipitarem na solução. Eliminaram-se os sais por filtração através de uma almofada de celite e lavaram-se com clorofórmio. Concentrou-se então o filtrado *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 30/70), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida (219 mg, 76 %), sob a forma de uma espuma branca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₁ClN₄O₄S (M+H)⁺ 449,1045, encontrado 449,1046.

Exemplo 23

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxicarbamidóil)-pirazin-2-il]-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida

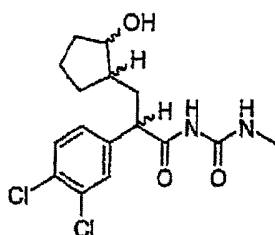


Tratou-se uma solução de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida (preparada tal como no exemplo 22, 151 mg, 0,34 mmole), no seio de etanol (2 mL) e água (1 mL), com cloridrato de hidroxilamina (28 mg, 0,40 mmole) e carbonato

de sódio (35 mg, 0,34 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional a 70 °C, durante 3 horas. Neste momento, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e extraiu-se no seio de metanol a 10 %/clorofórmio (3 x 30 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 20/80), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida (110 mg, 68 %), sob a forma de um sólido branco: pf 137,2-140,5 °C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₄ClN₅O₅S (M+H)⁺ 482,1260, encontrado 482,1263.

Exemplo 24

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia



Tratou-se uma solução do éster etílico do ácido 2-oxo-ciclopentano-carboxílico (10 g, 64,0 mmole), no seio de etanol (106,7 mL), arrefecida para 0 °C, com boro-hidreto de sódio 98 % (686 mg, 17,78 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 30 minutos. Neste momento, verteu-se a mistura reaccional em água (53 mL) e extraiu-se no seio de éter de dietilo (3 x 100 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 75/25), originou o

éster etílico do ácido 2-hidroxi-ciclopentano-carboxílico (8,5 g, 83,9 %), sob a forma de um líquido claro.

Tratou-se uma solução do éster etílico do ácido 2-hidroxi-ciclopentano-carboxílico (3,5 g, 22,12 mmole), no seio de cloreto de metileno (147,5 mL), com 3,4-di-hidro-2H-pirano (3,03 mL, 33,1 mmole) e p-tolueno-sulfonato de piridínio (556 mg, 2,21 mmole). Agitou-se esta solução a 25 °C, durante 5 horas. Lavou-se então a mistura reaccional com uma solução aquosa, semi-saturada, de cloreto de sódio (2 x 75 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 90/10), originou o éster etílico do ácido 2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentano-carboxílico (4,7 g, 87,7 %), sob a forma de um líquido claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₂₂O₄ (M⁺) 242,1518, encontrado 242,1521.

Tratou-se uma pasta de hidreto de alumínio e lítio (883 mg, 23,27 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (19,4 mL), arrefecida para 0 °C, com o éster etílico do ácido 2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentano-carboxílico (4,7 g, 19,59 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 18 horas. Neste momento, verteu-se a mistura reaccional em gelo/água. Filtrou-se esta mistura através de uma almofada de celite (cloreto de metileno como eluente). Lavaram-se as camadas orgânicas com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 100 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o [2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-metanol (3,25 g, 83,6 %), sob a forma de um líquido claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₂₀O₃ (M⁺) 200,1412, encontrado 200,1412.

Tratou-se uma solução de trifenilfosfina (1,70 g, 6,49 mmole) e imidazole (884 mg, 12,98 mmole), no seio de cloreto de metileno (8,32 mL), arrefecida para 0 °C, com iodo (1,64 g, 6,49 mmole). Depois do iodo estar completamente dissolvido, adicionou-se à mistura reaccional uma solução de [2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-metanol (1,0 g, 4,99 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 1 hora e a 25 °C, durante 2 horas. Neste momento, verteu-se a mistura reaccional em água (100 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (1 x 30 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas com uma solução aquosa, saturada, de tio-sulfato de sódio (1 x 50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, a 25 °C. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 80/20), originou o 2-(2-iodometil-ciclopentiloxi)-tetra-hidropirano (1,17 g, 75,8 %), sob a forma de um líquido claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₁₉IO₂ (M⁺) 309,0352, encontrado 309,0348.

Tratou-se uma solução de di-isopropilamida de lítio, preparada recentemente (10,4 mL de uma solução concentrada 0,31 M, 3,22 mmole), arrefecida para -78 °C, com éster metílico do ácido 3,4-diclorofenil-acético (preparado tal como no exemplo 1, 642 mg 2,93 mmole), no seio de tetra-hidrofurano/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (7,33 mL, 3:1). Agitou-se a solução resultante a -78 °C, durante 45 minutos. Adicionou-se então uma solução de 2-(2-iodometil-ciclopentiloxi)-tetra-hidropirano (1,0 g, 3,22 mmole), no seio de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1 mL). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 2 horas. Aqueceu-se então a mistura reaccional para 25 °C e agitou-se a 25 °C, durante 16 horas. Parou-se então a reacção pela adição, gota a gota, de uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (10 mL). Verteu-se esta

mistura em água (100 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 90/10), originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propiónico (880 mg, 74,8 %), sob a forma de um óleo amarelo claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{26}Cl_2O_4$ (M^+) 400,1208, encontrado 400,1203.

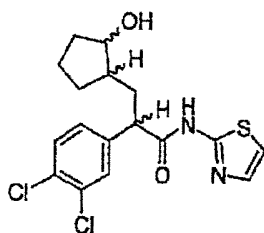
Aqueceu-se à temperatura de refluxo, a 110 °C, durante 6 horas, uma solução do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propiónico (400 mg, 0,99 mmole) e metilureia (110,7 mg, 1,49 mmole), numa solução de metóxido de magnésio, no seio de metanol (7,4 % em peso, 2,85 mL, 1,99 mmole). Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e filtrou-se através de uma almofada de celite (acetato de etilo como eluente). A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo a 100 %), originou a 1-{2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionil}-3-metil-ureia (52 mg, 11,8 %), sob a forma de um sólido branco: pf 68-70 °C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_4$ ($M+H$)⁺ 443,1504, encontrado 443,1499.

Tratou-se uma solução de 1-{2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionil}-3-metil-ureia (45 mg, 0,10 mmole), no seio de etanol (1,01 mL), com p-tolueno-sulfonato de piridínio (2,5 mg, 0,01 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional a 55 °C, durante 5 horas. Neste momento, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo a 100%), originou a 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia

(30,4 mg, 83,4 %), sob a forma de um sólido branco: pf 62-64 °C FAB-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (M+H)⁺ 359,0929, encontrado 359,0929.

Exemplo 25

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



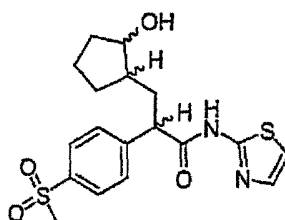
Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propiónico (preparada tal como no exemplo 24, 2,3 g, 5,73 mmole), no seio de etanol (57,3 mL), a 25 °C, com p-tolueno-sulfonato de piridínio (144 mg, 0,57 mmole). Aqueceu-se a solução resultante à temperatura de refluxo, durante 18 horas. Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 50/50), originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propiónico (1,84 g, 100 %), sob a forma de um óleo claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2O_3$ (M+Na)⁺ 339,0527, encontrado 339,0528.

Aqueceu-se a 100 °C, durante 18 horas, uma mistura do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propiónico (262,2 mg, 0,82 mmole) e 2-aminotiazole (165 mg, 1,65 mmole), numa solução de metóxido de magnésio, no seio de metanol (7,4 % em peso, 2,60 mL, 1,81 mmole). Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para

25 °C e filtrou-se através de uma almofada de celite (acetato de etilo como eluente). Concentrou-se então o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 75/25), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (174 mg, 54,6 %), sob a forma de um sólido branco: pf 86-88 °C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₂S (M+Na)⁺ 407,0358, encontrado 407,0361.

Exemplo 26

3-(2-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida



Arrefeceu-se para -78 °C, uma solução de diisopropilamina (846 µL, 6,04 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (4,4 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1,4 mL) e depois tratou-se com uma solução n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (2,4 mL, 6,04 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 30 minutos e depois tratou-se com uma solução do éster metílico do ácido (4-metano-sulfonil-fenil)-acético (preparada tal como no exemplo 8, 1,06 g, 4,64 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (4,4 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1,4 mL). Deixou-se a mistura reaccional resultante em agitação a -78 °C, durante 45 minutos e depois tratou-se a mistura reaccional com uma solução de 2-(2-iodometil-ciclopentiloxi)-tetra-hidropirano (preparada tal como no exemplo 24, 1,87 g, 6,04 mmole), no seio de uma pequena quantidade de tetra-hidrofurano. Agitou-

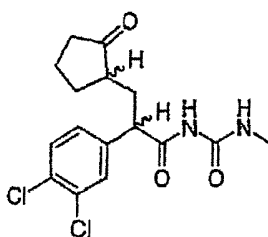
se a mistura reaccional a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e depois deixou-se aquecer para $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, momento em que se agitou durante 68 horas. Parou-se a mistura reaccional com água (100 mL) e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o tetra-hidrofurano. Extraíu-se o resíduo aquoso no seio de acetato de etilo (2 x 100 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, hexanos/acetato de etilo 7/3), originou o éster metílico do ácido 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-ciclopentil]-propiónico (859,2 mg, 45 %), sob a forma de um óleo amarelo claro: FAB-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}$ (M+H)⁺ 411,1841, encontrado 411,1831.

Tratou-se 2-aminotiazole (314,3 mg, 3,14 mmole) e o éster metílico do ácido 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-ciclopentil]-propiónico (859,2 g, 2,09 mmole), com uma solução de metóxido de magnésio, no seio de metanol (7,4 % em peso, 12 mL, 8,37 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional resultante à temperatura de refluxo, durante 24 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ e depois filtrou-se através de uma almofada de celite. Lavou-se bem a almofada de celite com acetato de etilo até as águas de lavagem indicarem a ausência de produto, por meio de uma cromatografia em camada fina. Lavou-se então o filtrado com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % (3 x 100 mL). Secou-se então a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, hexanos/acetato de etilo 1/1), originou a 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-ciclopentil]-N-tiazol-2-il-propionamida (377,4 mg, 38 %), sob a forma de um óleo amarelo: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ (M⁺) 478,1596, encontrado 478,1604.

Tratou-se uma solução da 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-[2-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-ciclopentil]-N-tiazol-2-il-propionamida (350,8 mg, 0,73 mmole), no seio de etanol (7,3 mL), com p-tolueno-sulfonato de piridínio (18,4 mg, 0,073 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional resultante para 60 °C, durante 4 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo amarelo resultante com acetato de etilo (100 mL) e depois lavou-se com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, hexanos/acetato de etilo 1/3), originou a 3-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (77,0 mg, 27 %), sob a forma de um sólido branco: pf 205-206 °C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₈H₂₂N₂O₄S₂ (M⁺) 394,1021, encontrado 394,1018.

Exemplo 27

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia

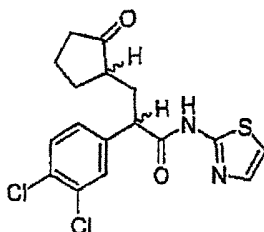


Tratou-se uma solução de 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia (preparada tal como no exemplo 24, 28,1 mg, 0,07 mmole), no seio de cloreto de metileno (0,78 mL), com clorocromato de piridínio (20 % em peso em alumina básica, 101 mg, 0,09 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 4 horas. Neste momento,

filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de celite (acetato de etilo como eluente). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo a 100 %), originou a 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia (21,9 mg, 78,4 %) sob a forma de uma espuma branca: pf 63-65 °C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₈Cl₂N₂O₃ (M+H)⁺ 357,0773, encontrado 357,0780.

Exemplo 28

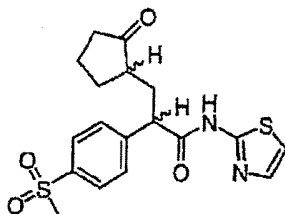
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



Tratou-se uma solução de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 25, 162,5 mg, 0,42 mmole), no seio de cloreto de metileno (4,2 mL), com clorocromato de piridínio (20 % em peso em alumina básica, 545 mg, 0,50 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 2 horas. Neste momento, filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de celite (acetato de etilo como eluente). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 50/50), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (64,8 mg, 40,1 %), sob a forma de um sólido castanho claro: pf 79-81 °C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₂S (M+H)⁺ 383,0383, encontrado 383,0384.

Exemplo 29

2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida

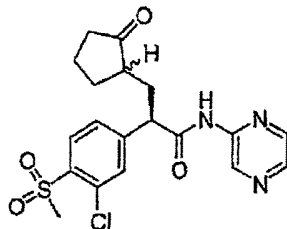


Tratou-se uma solução de 3-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 26, 72,4 mg, 0,184 mmole), no seio de cloreto de metileno (1,8 mL), com clorocromato de piridínio (20 % em peso em alumina básica, 237,3 mg, 0,22 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 3 horas, tempo ao fim do qual, uma cromatografia em camada fina indicou uma pequena quantidade da 3-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida.

Tratou-se então a mistura reaccional com uma quantidade adicional de clorocromato de piridínio (20 % em peso em alumina básica, 237,3 mg, 0,220 mmole). Deixou-se a mistura reaccional em agitação a 25 °C, durante 4 horas e depois filtrou-se através de uma almofada de celite. Lavou-se bem a almofada de celite com acetato de etilo até as águas de lavagem indicarem a ausência do produto por meio de cromatografia em camada fina. Concentrou-se então o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 3/7), originou a 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (10,2 mg, 14 %), sob a forma de um sólido branco: pf 228-230 °C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₈H₂₀N₂O₄S₂ (M⁺) 392,0865, encontrado 392,0871.

Exemplo 30

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)- N-pirazin-2-il-propionamida



Arrefeceu-se para $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, uma mistura do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-acético (preparado tal como no exemplo 4, 10,48 g, 48,4 mmole) e carbonato de potássio (20,1 g, 145,1 mmole), no seio de acetona (65 mL). Tratou-se então, gota a gota, a pasta amarela clara com cloreto de trimetilacetilo (6,25 mL, 50,8 mmole) enquanto se mantinha a temperatura abaixo de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Agitou-se a mistura reaccional resultante a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 15 minutos e depois deixou-se aquecer para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, momento em que se agitou durante 10 minutos. Voltou-se a arrefecer a mistura reaccional para $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ e depois tratou-se com (1R,2R)-(-)-pseudo-efedrina (11,99 g, 72,5 mmole), o que resultou numa reacção exotérmica. Agitou-se a mistura reaccional a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 10 minutos e depois aqueceu-se para $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, momento em que se agitou durante 1 hora. Após este período, a análise por cromatografia em camada fina indicou que a reacção estava completa. Parou-se então a mistura reaccional com água (50 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (1 x 100 mL). Lavou-se a camada orgânica com água (2 x 40 mL). Combinaram-se as camadas aquosas e extraiu-se novamente no seio de acetato de etilo (2 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. O material impuro recristalizou no seio de acetato de etilo (45 mL) e hexanos (80 mL), para se

obter 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-acetamida (13,75 g, 78 %), sob a forma de um sólido amarelo claro: pf 111,5-112,9 °C; $[\alpha]_{589}^{23} = -97,2^{\circ}$ (c = 0,104, clorofórmio); FAB-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{22}ClNSO_2$ (M+H)⁺ 364,1138, encontrado 364,1142.

Tratou-se uma solução de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilizano (14,5 mL, 68,7 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (45,8 mL), arrefecida para -45 °C, com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (25,8 mL, 63,2 mmole). Agitou-se a solução resultante a -45 °C, durante 30 minutos. Neste momento, tratou-se a mistura reaccional com uma solução de 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-acetamida (10,0 g, 27,48 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (45,86 mL). Quando a adição ficou completa, aqueceu-se a mistura reaccional para 0 °C e agitou-se a 0 °C, durante 30 minutos. Neste momento, voltou-se a arrefecer a mistura reaccional para -45 °C e depois tratou-se com 2-(2-iodometil-ciclopentiloxi)-tetra-hidropirano (preparada tal como no exemplo 24, 12,8 g, 41,22 mmole), no seio de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (8,4 mL). Neste momento, aqueceu-se a mistura reaccional para 0 °C, enquanto se agitava durante 3 horas. Neste momento, diluiu-se a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (100 mL). Dividiram-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa no seio de acetato de etilo (3 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % e com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio, secaram-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 75/25), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-

N-metil-3-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionamida (10,6 g, 70,6 %), sob a forma de uma espuma amarela: EI-HRMS m/e calculado para $C_{30}H_{40}ClNO_4S$ $(M+Na)^+$ 568,2259, encontrado 568,2262.

Tratou-se uma solução da 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionamida (1,04 g, 1,91 mmole), no seio de etanol (19,1 mL), com p-tolueno-sulfonato de piridínio (48 mg, 0,19 mmole). Aqueceu-se a solução resultante para 55 °C, durante 2 horas. Neste momento, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 75/25), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (0,82 g, 93,0 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{32}ClNO_3S$ $(M+Na)^+$ 484,1684, encontrado 484,1674.

Tratou-se uma mistura de 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (3,63 g, 7,85 mmole), N-óxido de N-metilmorfolina (2,76 g, 23,5 mmole) e peneiros moleculares em pó (7,85 g), no seio de cloreto de metileno (15,7 mL), a 25 °C, com perrutenato de tetrapropil-amónio (276 mg, 0,78 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 20 minutos. Neste momento, filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de sílica (acetato de etilo como eluente). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 75/25), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-

propionamida (2,75 g, 76,5 %), sob a forma de uma espuma branca : EI-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{28}ClNO_3S$ (M^+) 457,1478, encontrado 457,1489.

Tratou-se uma solução de 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (2,75 g, 6,0 mmole), no seio de dioxano (9,38 mL), com uma solução aquosa de ácido clorídrico 18 M (9,38 mL). Aqueceu-se então a mistura reaccional para 120 °C, durante 18 horas. Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C, diluiu-se com água (100 mL) e extraiu-se no seio de uma solução de cloreto de metileno/metanol 90/10 (3 x 100 mL). secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo), originou o ácido 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico (1,54 g, 82 %), sob a forma de um óleo amarelo: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{17}ClO_3S$ (M^+) 312,0587, encontrado 312,0581.

Tratou-se uma solução do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico (683,2 mg, 2,18 mmole), ácido fórmico (2,47 mL, 65,5 mmole) e água (0,41 mL), arrefecida para 0 °C, com uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30 % (1,11 mL, 10,9 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 1 hora. Neste momento, tratou-se a reacção com uma solução aquosa, saturada, de sulfito de sódio. Parou-se a solução resultante com água (50 mL) e depois extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfinil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico (724 mg, 100 %), sob a forma de uma

espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{17}ClO_4S$ ($M+Na$)⁺ 351,0428, encontrado 351,0433.

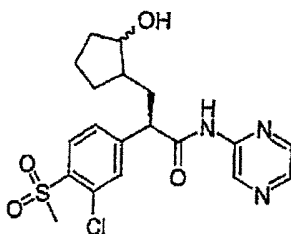
Tratou-se uma solução de permanganato de potássio (101 mg, 0,64 mmole), no seio de água (1,83 mL), com uma solução do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfinil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico (191,5 mg, 0,58 mmole), no seio de metanol (5,8 mL). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 1 hora. Neste momento, diluiu-se a mistura reaccional com metanol e depois filtrou-se através de uma almofada de celite. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* e fez-se um tratamento azeotrópico com acetonitrilo. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, cloreto de metileno/metanol 90/10 com ácido acético glacial), originou o ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico (87 mg, 43 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{17}ClO_5S$ ($M-H_2O$)⁺ 326,0379, encontrado 326,0378.

Tratou-se uma solução do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico (125 mg, 0,36 mmole), no seio de cloreto de metileno (3,62 mL), arrefecida para 0 °C, com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (0,20 mL, 0,39 mmole) e algumas gotas de N,N-dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 10 minutos e a 25 °C, durante 20 minutos. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução de 2-aminopirazina (76 mg, 0,80 mmole) e piridina (0,06 mL, 0,80 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (1,81 mL). Agitou-se esta solução a 25 °C, durante 1 hora. Neste momento, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 75/25), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-proprio-

namida (77,6 mg, 50,7 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{20}ClN_3O_4S$ (M^+) 421,0863, encontrado 421,0868.

Exemplo 31

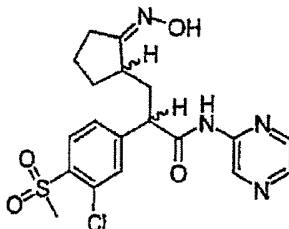
2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Tratou-se uma solução de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 30, 13,5 mg, 0,03 mmole), no seio de etanol (0,32 mL), arrefecida para 0 °C, com boro-hidreto de sódio (1,2 mg, 0,03 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 20 minutos. Neste momento, diluiu-se a mistura reaccional com água (25 mL). Separaram-se as camadas orgânicas. Extraíu-se a camada aquosa no seio de acetato de etilo (3 x 30 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (10,1 mg, 75,5 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{22}ClN_3O_4S$ ($M+Na$)⁺ 446,0912, encontrado 446,0916.

Exemplo 32

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Tratou-se uma mistura de 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (preparada tal como no exemplo 30, 3,63 g, 7,85 mmole), N-óxido de N-metilmorfolina (7,37 g, 15,95 mmole) e peneiros moleculares em pó (32 g), no seio de cloreto de metileno (63,8 mL), a 0 °C, perrutenato de tetrapropil-amónio (1,12 mg, 3,19 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 0 °C, durante 1 hora e a 25 °C, durante 3 horas. Neste momento, filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de sílica (acetato de etilo como eluente). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 75/25), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (5,03 g, 68,8 %) e a 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfonil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (1,29 g, 16,5 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para C₂₅H₂₈ClNO₅S (M+Na)⁺ 512,1269, encontrado 512,1273.

Tratou-se uma solução de 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfonil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (1,29 g, 2,63 mmole), no seio de

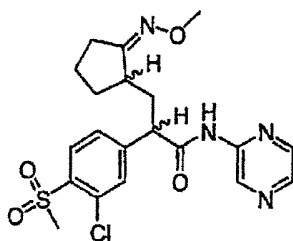
dioxano (4,43 mL), com uma solução aquosa do ácido clorídrico 18 M (4,43 mL). Aqueceu-se então a mistura reaccional para 120 °C, durante 18 horas. Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C, diluiu-se com água (50 mL), e extraiu-se no seio de uma solução de cloreto de metileno/metanol 90/10 (3 x 100 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo), originou o ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico racémico (563,3 mg, 62,1 %), sob a forma de uma espuma castanha clara. Tratou-se uma solução do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico (563,3 mg, 1,6 mmole), no seio de cloreto de metileno (16,4 mL), arrefecida para 0 °C, com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (0,90 mL, 1,80 mmole) e algumas gotas de N,N-dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 10 minutos e a 25 °C, durante 20 minutos. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução de 2-aminopirazina (342 mg, 3,60 mmole) e piridina (0,3 mL, 3,60 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (8,2 mL). Agitou-se esta solução a 25 °C, durante 18 horas. Neste momento, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo no seio de cloreto de metileno (100 mL) e lavou-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (2 x 100 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 75/25), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (198,8 mg, 28,9 %), sob a forma de um óleo claro.

Tratou-se uma solução de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

(99,3 mg, 0,23 mmole), no seio de piridina (0,69 mL) e de metanol (0,69 mL), a 25 °C, com cloridrato de hidroxilamina (24,5 mg, 0,35 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo, durante 12 horas. Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo resultante no seio de acetato de etilo (75 mL) e lavou-se com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N (1 x 50 mL) e com uma solução aquosa, saturada de cloreto de sódio (1 x 50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 75/25), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-imino-ciclo-pentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (5,6 mg, 5,4 %), sob a forma de uma cera branca: (ES)⁻-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁ClN₄O₄S (M-H)⁻ 435,0899, encontrado 435,0902.

Exemplo 33

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

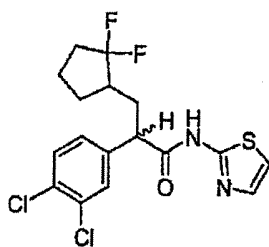


Tratou-se uma solução de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 32, 99,5 mg, 0,23 mmole), no seio de piridina (0,69 mL) e de metanol (0,69 mL), a 25 °C, com cloridrato de metoxiamina (30 mg, 0,35 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo, durante 12 horas. Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para

25 °C e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo resultante no seio de acetato de etilo (75 mL) e lavou-se com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N (1 x 50 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 75/25), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (92,7 mg, 87,2 %), sob a forma de uma cera branca: pf 74-76 °C; FAB-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₃ClN₄O₄S (M+Na)⁺ 473,1021, encontrado 473,1024.

Exemplo 34

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



Tratou-se uma mistura do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propiónico (preparada tal como no exemplo 25, 408,5 mg, 1,28 mmole), N-óxido de N-metilmorfolina (679 mg, 5,79 mmole) e peneiros moleculares em pó (1,29 g), no seio de cloreto de metileno (2,6 mL), a 25 °C, com perrutenato de tetrapropil-amónio (45 mg, 0,12 mmole). Agitou-se a mistura resultante a 25 °C, durante 2 horas. Neste momento, filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de celite (acetato de etilo como eluente). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400

mesh, hexanos/acetato de etilo 75/25), originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico (278,2 mg, 68,5 %), sob a forma de um óleo claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{16}Cl_2O_3$ (M^+) 314,0476, encontrado 314,0476.

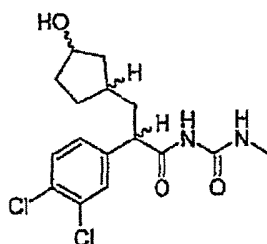
Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico (270 mg, 0,85 mmole), no seio de cloreto de metileno (0,43 mL), com trifluoreto de dietilamino-enxofre (0,17 mL, 1,28 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional para 60 °C, durante 18 horas. Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C e diluiu-se com água (50 mL). Extrauiu-se então a solução no seio de cloreto de metileno (3 x 30 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 75/25), originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-propiónico (278,2 mg, 68,5 %), sob a forma de um óleo castanho claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{16}Cl_2F_2O_2$ (M^+) 336,0495, encontrado 336,0510.

Aqueceu-se até 110 °C, durante 18 horas, uma mistura do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-propiónico (265 mg, 0,73 mmole) e 2-aminotiazole (18 mg, 0,18 mmole), numa solução de metóxido de magnésio, no seio de metanol (7,4 % em peso, 0,28 mL, 0,19 mmole), aquecida para 110 °C, durante 18 horas. Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica da Merck 60, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 50/50), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (8,3 mg, 23 %), sob a

forma de um óleo amarelo: EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{16}F_2Cl_2N_2OS$ $(M+H)^+$ 405,0402, encontrado 405,0407.

Exemplo 35

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)- propionil]-3-metil-ureia



Arrefeceu-se uma solução de 3-iodometil-ciclopentanona (12,84 g, 57,31 mmole, preparada de acordo com *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2412-2414), no seio de metanol (143 mL), para 0 °C e depois tratou-se lentamente com pó de boro-hidreto de sódio (2,38 g, 63,04 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 0 °C, durante 40 minutos e depois parou-se lentamente a reacção com água (100 mL). Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo* para eliminar o metanol. Extraíu-se o resíduo aquoso resultante no seio de éter de dietilo (3 x 100 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, cloreto de metileno a 100 %), originou o 3-iodometil-ciclopentanol (7,71 g, 59 %), sob a forma de um líquido verde: EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_{11}IO$ (M^+) 225,9855, encontrado 225,9856.

Tratou-se uma solução de 3-iodometil-ciclopentanol (7,71 g, 34,10 mmole), no seio de cloreto de metileno (171 mL), com 3,4-di-hidro-2H-pirano (4,7 mL, 51,16 mmole) e p-tolueno-sulfonato de piridínio (857,1 mg, 3,41 mmole). Agitou-se a

mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 24 horas. Lavou-se então a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 200 mL). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, éter de petróleo/éter de dietilo 19/1), originou o 2-(3-iodometil-ciclopentiloxi)-tetra-hidropirano (7,91 g, 75 %), sob a forma de um óleo amarelo: EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₁₉IO₂ (M⁺) 310,0430, encontrado 310,0433.

Tratou-se uma solução di-isopropilamida de lítio, preparada recentemente (23 mL de uma solução concentrada a 0,31 M, 7,13 mmole), arrefecida para -78 °C, com o éster metílico do ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (preparado tal como no exemplo 1, 1,42 g, 6,48 mmole), no seio de tetra-hidrofurano/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (16,15 mL, 3:1). Agitou-se a solução resultante a -78 °C, durante 45 minutos. Adicionou-se então uma solução de 2-(3-iodometil-ciclopentiloxi)-tetra-hidropirano (2,21 g, 7,13 mmole), no seio de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1 mL). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 2 horas. Aqueceu-se então a mistura reaccional para 25 °C e agitou-se a 25 °C, durante 18 horas. Parou-se a reacção por meio da adição, gota a gota, de uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (10 mL). Verteu-se esta mistura em água (100 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas com uma solução aquosa de cloreto de lítio (1 x 100 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 70/30), originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propiónico (2,12 g, 81,6

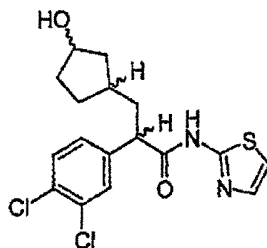
%), sob a forma de um óleo claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{26}Cl_2O_4$ (M+Na)⁺ 423,1106, encontrado 423,1093.

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, a 110 °C, durante 18 horas, o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propiónico (1,60 mg, 3,98 mmole) e metilureia (443 mg, 5,98 mmole), numa solução de metóxido de magnésio, no seio de metanol (7,4 % em peso, 11,4 mL, 7,97 mmole). Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo* e filtrou-se através de uma almofada de celite (acetato de etilo a 100 % como eluente). A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 50/50), originou a 1-{2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionil}-3-metil-ureia (160,6 mg, 9,1 %), sob a forma de um sólido branco: pf 62-65 °C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_4$ (M+Na)⁺ 465,1324, encontrado 465,1324.

Tratou-se uma solução de 1-{2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionil}-3-metil-ureia (150,7 mg, 0,33 mmole), no seio de etanol (3,4 mL), com p-tolueno-sulfonato de piridínio (8,54 mg, 0,03 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional para 60 °C, durante 18 horas. Neste momento, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, cloreto de metileno/metanol 80/20), originou a 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia (102,2 mg, 83,7 %), sob a forma de um sólido branco: pf 82-84 °C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (M+H)⁺ 359,0929, encontrado 359,0936.

Exemplo 36

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



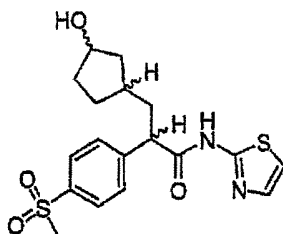
Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propiónico (preparada tal como no exemplo 35, 1,03 g, 2,57 mmole), no seio de metanol (6,4 mL), com Amberlyst® 15, uma resina permutadora de iões (77 mg). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 16 horas e depois aqueceu-se para 45 °C, durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C e filtrou-se a resina e depois lavou-se bem com acetato de etilo. Concentrou-se o filtrado *in vacuo*, para se obter o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propiónico (807,7 mg, 99 %), sob a forma de um óleo amarelo, que foi utilizado sem mais purificação.

Aqueceu-se até 110 °C, durante 18 horas, uma mistura do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propiónico (25 mg, 0,08 mmole) e 2-aminotiazole (9,4 mg, 0,09 mmole), no seio de uma solução de metóxido de magnésio em metanol (7,4 % em peso, 0,22 mL, 0,15 mmole). Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C e depois filtrou-se através de uma almofada de celite (cloreto de metileno como eluente). Lavou-se o filtrado com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N. Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e depois

concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 75/25), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (16,4 mg, 54 %), sob a forma de um óleo castanho claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ (M+H)⁺ 385,0537, encontrado 385,0542.

Exemplo 37

3-(3-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida



Tratou-se uma solução de di-isopropilamina (810 μ L, 5,78 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (4,5 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1,5 mL), arrefecida para -78 °C, com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (2,3 mL, 5,78 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 30 minutos e depois tratou-se com uma solução do éster metílico do ácido (4-metano-sulfonil-fenil)-acético (preparada tal como no exemplo 8, 1,10 g, 4,82 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (4,5 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1,5 mL). Deixou-se a mistura reaccional resultante em agitação, a -78 °C, durante 1 hora e depois tratou-se a mistura reaccional com uma solução de 2-(3-iodometil-ciclopentiloxi)-tetra-hidropirano (preparada tal como no exemplo 35, 1,94 g, 6,26 mmole), no seio de uma pequena quantidade de tetra-hidrofurano anidro. Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 10 minutos e depois deixou-se

aquecer para 25 °C e depois agitou-se durante 3 dias. Parou-se a mistura reaccional com água (50 mL) e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o tetra-hidrofurano. Diluiu-se o resíduo aquoso com água (100 mL) e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (3 x 100 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, hexanos/acetato de etilo 7/3), originou o éster metílico do ácido 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-[3-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-ciclopentil]-propiónico (1,07 g, 54 %), sob a forma de um óleo amarelo: FAB-HRMS m/e calculado para C₂₁H₃₀O₆S (M+H)⁺ 411,1841, encontrado 411,1851.

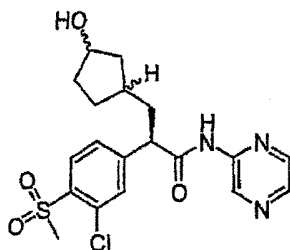
Tratou-se 2-aminotiazole (259 mg, 2,58 mmole) e o éster metílico do ácido 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-[3-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-ciclopentil]-propiónico (1,06 g, 2,58 mmole), com uma solução de metóxido de magnésio, no seio de metanol (7,4 % em peso, 14,76 mL, 10,32 mmole). Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo* para aproximadamente para metade do volume de metanol. Aqueceu-se a mistura reaccional resultante para a temperatura de refluxo, durante 24 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois filtrou-se através de uma almofada de celite. Lavou-se bem a almofada de celite com acetato de etilo até que as águas de lavagem indicarem a ausência do produto, por meio de cromatografia em camada fina. Lavou-se então o filtrado com uma solução aquosa, saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 1/2), originou a 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-[3-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-ciclopentil]-N-tiazol-2-il-propionamida (494 mg, 40 %), sob a forma de uma espuma amarela: pf 68-70 °C (espuma a gel); FAB-

HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{30}N_2O_5S_2$ $(M+H)^+$ 479,1674, encontrado 479,1666.

Tratou-se uma solução de 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-[3-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-ciclopentil]-N-tiazol-2-il-propionamida (450 mg, 0,94 mmole), no seio de etanol (9,4 mL), com p-tolueno-sulfonato de piridínio (24 mg, 0,094 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional resultante para 60 °C, durante 4 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo amarelo resultante com acetato de etilo (100 mL) e depois lavou-se com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 1/3 a 1/7), originou a 3-(3-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (318 mg, 86 %), sob a forma de uma espuma branca: pf 69-72 °C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_4S_2$ $(M+H)^+$ 395,1099, encontrado 395,1091.

Exemplo 38

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Tratou-se, lentamente, uma solução de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,75 mL, 17,24 mmole), no seio de tetra-hidrofurano recentemente destilado (50 mL), com uma solução

de n-butil-lítio 2,3 M, no seio de hexanos (7,0 mL, 16,1 mmole), a -45 °C. Agitou-se a solução reaccional resultante a -40 °C, durante 45 minutos e depois tratou-se, lentamente, com uma solução de 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-acetamida (preparada tal como no exemplo 30, 2,5 g, 6,87 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (10 mL), por via de uma canula. Obteve-se uma solução amarela e deixou-se a mistura reaccional aquecer para 0 ° C e depois agitou-se durante 30 minutos. Arrefeceu-se esta solução reaccional para -50 °C e tratou-se com 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidina (5 mL), seguida da adição, gota a gota, de uma solução de 2-(3-iodometil-ciclopentiloxi)-tetra-hidropirano (preparada tal como no exemplo 35, 3,2 g, 10,3 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (10 mL). Depois da adição, aqueceu-se a solução reaccional para 0 °C e em seguida agitou-se durante 2 horas e depois aqueceu-se para 25 °C e em seguida agitou-se durante mais 2 horas. Diluiu-se a solução reaccional com cloreto de metileno (100 mL) e lavou-se com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (100 mL). Separou-se a camada orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, acetato de etilo/hexanos a 40-60 %), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[3-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionamida (3,4 g, 90,7 %), sob a forma de um sólido branco.

Tratou-se uma solução de 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[3-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionamida (0,96 g, 1,758 mmole), no seio de dioxano (20 mL), com uma solução aquosa de ácido sulfúrico 9 N (1,5 mL). Aqueceu-se a solução reaccional resultante à temperatura de refluxo,

durante 15 horas. Noutro frasco, aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 7 horas, uma solução de 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[3-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionamida (1 g, 1,83 mmole), no seio de dioxano (20 mL) e uma solução aquosa de ácido sulfúrico 9 N (1,5 mL). Combinaram-se as duas misturas reaccionais, diluíram-se com cloreto de metileno (100 mL) e lavaram-se com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (100 mL). Separou-se a camada orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, metanol/cloreto de metileno a 8-10 %), originou o ácido 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propiónico (496 mg 43,9 %), sob a forma de uma espuma branca.

Tratou-se uma solução do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propiónico (350 mg, 1,11 mmole), no seio de ácido fórmico (35 mL), com uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30 % (1 mL, 7,89 mmole), a 25 °C. Deixou-se então a mistura em agitação a 25 °C, durante a noite. Evaporou-se o dissolvente *in vacuo*. Fez-se a azeotropia do resíduo resultante com tolueno para eliminar a água e depois co-evaporou-se com N,N-dimetilformamida para eliminar o ácido fórmico, para se obter o ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-formiloxi-ciclopentil)-propiónico impuro (430 mg, 103 %), sob a forma de um sólido branco.

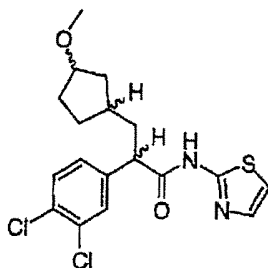
Tratou-se uma solução do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-formiloxi-ciclopentil)-propiónico (380 mg, 1,01 mmole), no seio de tolueno (10 mL), a 0 °C, com N,N-dimetilformamida (0,008 mL), seguida de uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno

(0,75 mL). Deixou-se a mistura reaccional em agitação a 0 °C, durante 30 minutos e a 25 °C, durante 1,5 horas. Parecia que um óleo espesso no fundo do frasco de reacção nunca se solubilizou. Adicionou-se mais cloreto de metileno (10 mL) a 25 °C, seguido de N,N-dimetilformamida (0,002 mL) e cloreto de oxalilo (0,3 mL). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante mais 45 minutos e depois concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo em tetra-hidrofurano anidro (5 mL) e arrefeceu-se para 0 °C. Tratou-se então esta solução fria com uma solução de 2-aminopirazina (142 mg, 1,5 mmole) e piridina (0,121 mL, 1,5 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (5 mL), por via de uma canula. Agitou-se a mistura reaccional resultante a 0 °C, durante 1 hora e depois diluiu-se com cloreto de metileno (100 mL). Lavou-se sucessivamente a camada orgânica com uma solução aquosa de ácido cítrico 1 M (2 x 100 mL), uma solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL) e uma solução saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o éster 3-[2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)-etil]-ciclopentílico do ácido fórmico (375 mg, 82 %), sob a forma de um sólido branco.

A uma solução do éster 3-[2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-2-(pirazin-2-ilcarbamoil)-etil]-ciclo-pentílico do ácido fórmico (375 mg, 0,83 mmole), no seio de metanol (50 mL), a 0 °C, fez-se borbulhar amónia sob a forma de gás, durante 15 minutos. Agitou-se a solução reaccional resultante a 0 °C, durante 15 minutos. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, metanol/cloreto de metileno a 1-5 %), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (260 mg, 62,5 %), sob a forma de um sólido.

Exemplo 39

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



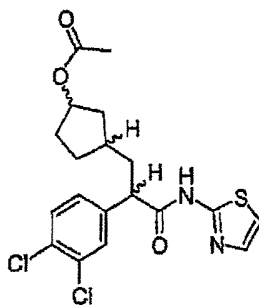
Agitou-se a 25 °C, durante 48 horas, uma solução do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propiónico (preparada tal como no exemplo 36, 194,1 mg, 0,61 mmole), carbonato de prata (320,6 mg, 1,16 mmole), tetrafluoroborato de prata (131,0 mg, 0,67 mmole) e iodometano (72 µL, 1,16 mmole), no seio de acetonitrilo (6,1 mL). Aqueceu-se então a mistura reaccional resultante à temperatura de refluxo, durante 24 horas. Filtrou-se então a mistura reaccional através de uma almofada de celite e lavou-se bem a almofada de celite com acetato de etilo. Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos a 10 %), originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-propiónico (68,8 mg, 34 %) sob a forma de um óleo amarelo, que foi utilizado sem mais purificação.

Tratou-se o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-propiónico (118,3 mg, 0,36 mmole) e o 2-aminotiazole (35,8 mg, 0,36 mmole), com uma solução de metóxido de magnésio, no seio de metanol (7,4 % em peso, 2,6 mL, 1,79 mmole). Aqueceu-se então a mistura reaccional resultante à temperatura de refluxo, durante 30 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois filtrou-se através de celite. Lavou-se cuidadosamente

a celite com acetato de etilo e concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 40 %), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (9,6 mg, 7 %), sob a forma de um vidro branco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₂S (M+H)⁺ 399,0696, encontrado 399,0700.

Exemplo 40

Éster 3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-ciclopentílico do ácido acético

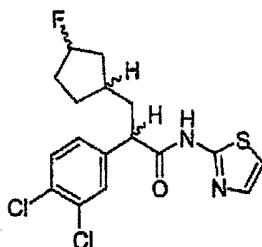


Agitou-se a 25 °C, durante 20 horas, uma solução de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 36, 147,8 mg, 0,38 mmole) e anidrido acético (72 µL, 0,77 mmole), no seio de piridina (2 mL) e cloreto de metileno (1 mL). Concentrou-se a mistura reaccional resultante *in vacuo*. Dado que a reacção não ficou completa, voltou a dissolver-se o resíduo no seio de piridina (1,8 mL) e anidrido acético (1,4 mL, 14,84 mmole) e depois agitou-se a 25 °C, durante mais 7 horas. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e depois diluiu-se com acetato de etilo (50 mL). Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa de ácido clorídrico (3 x 50 mL), água (50 mL) e uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de

sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos 35 %), originou o éster 3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-ciclopentílico do ácido acético (80,8 mg, 49 %), sob a forma de um sólido branco: pf 49-52 °C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀Cl₂N₂O₃S (M+H)⁺ 427,0645, encontrado 427,0648.

Exemplo 41

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



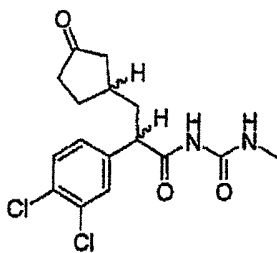
Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propiónico (preparada tal como no exemplo 36, 180 mg, 0,56 mmole), no seio de cloreto de metileno (0,28mL), com trifluoreto de dietilaminoxofre (0,11 mL, 0,85 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 18 horas. Neste momento, diluiu-se a mistura reaccional com água (50 mL). Extraíu-se esta solução no seio de cloreto de metileno (3 x 30 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 50/50), originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-propiónico (71,2 mg, 39,3 %), sob a forma de um óleo amarelo claro.

Aqueceu-se a 110 °C, durante 18 horas, uma mistura do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-

ciclopentil)-propiónico (70 mg, 0,24 mmole) e 2-aminotiazole (26,3 mg, 0,26 mmole), no seio de uma solução de metóxido de magnésio, em metanol (7,4 % em peso, 0,63 mL, 0,43 mmole). Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 70/30), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (2,3 mg, 2,7 %), sob a forma de um óleo amarelo claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{17}Cl_2N_2OS$ (M+H)⁺ 387,0496, encontrado 387,0499.

Exemplo 42

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia

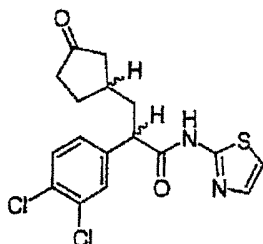


Tratou-se uma solução de 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia (preparada tal como no exemplo 35, 60,5 mg, 0,17 mmole), no seio de cloreto de metileno (1,68 mL), com clorocromato de piridínio (20 % em peso em alumina básica, 218 mg, 0,20 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 4 horas. Neste momento, filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de celite (acetato de etilo como eluente). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, cloreto de metileno/metanol 90/10), originou a 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia (45,8 mg, 76,1 %), sob a forma de um

sólido branco: pf 70-74 °C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_3$ (M+H)⁺ 357,0773, encontrado 357,0768.

Exemplo 43

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 6 horas, uma solução de 3-iodometil-ciclopentanona (preparada tal como no exemplo 35, 23,47 g, 0,10 mole), 1,3-propanodiol (39,86 g, 0,52 mole), ortoformato de trimetilo (13,61 g, 0,1257 mole) e mono-hidrato do ácido p-tolueno-sulfônico, no seio de benzeno (524 mL). Arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C, diluiu-se com água (1 L) e extraiu-se no seio de éter de dietilo (2 x 400 mL). Secaram-se as camadas orgânicas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, éter de dietilo/éter de petróleo a 15 %), originou o 2-iodometil-6,10-dioxa-espiro[4,5]decano (18,77 g, 63 %), sob a forma de um óleo amarelo.

Arrefeceu-se para -78 °C, em atmosfera de azoto, uma solução de di-isopropilamina (2,5 mL, 17,80 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (26 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (8 mL) e depois tratou-se com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (7,1 mL, 17,80 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 45 minutos e depois tratou-se, gota a gota, com uma

solução do éster metílico do ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (preparada tal como no exemplo 1, 3,00 g, 13,69 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (26 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (8 mL). A mistura reaccional mudou de cor para amarelo escuro e deixou-se em agitação a -78 °C, durante 10 minutos e depois a 0 °C, durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura reaccional para -78 °C, e depois adicionou-se gota a gota, uma solução de 2-iodometil-6,10-dioxa-espiro[4,5]decano (5,79 g, 20,54 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (13 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (8 mL). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 15 minutos e deixou-se aquecer até 25 °C e depois agitou-se durante 20 horas. Parou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (100 mL) e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o tetra-hidrofurano. Extraiu-se o resíduo aquoso no seio de acetato de etilo (2 x 150 mL). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com uma solução aquosa de cloreto de lítio (2 x 200 mL), água (200 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (200 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos a 15 %), originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propiónico (3,92 g, 77 %), sob a forma de um óleo amarelo.

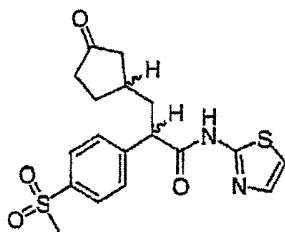
Tratou-se o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propiónico (1,00 g, 2,68 mmole), com uma solução de metóxido de magnésio, no seio de metanol (7,4 % em peso, 19 mL, 13,39 mmole). Tratou-se então a mistura reaccional com 2-aminotiazole (348,7 mg, 3,48 mmole). Aqueceu-se então à temperatura de refluxo a mistura reaccional resultante, durante 28 horas. Deixou-se a mistura

reaccional arrefecer para 25 °C e depois filtrou-se através de celite. Lavou-se cuidadosamente a celite com acetato de etilo e concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos a 25-50 %), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida impura (768,5 mg), sob a forma de um óleo amarelo, que foi utilizado sem mais purificação.

Agitou-se a 25 °C, durante 64 horas, uma solução da 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida impura (768,5 mg, 1,74 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (8,7 mL) e uma solução aquosa do ácido clorídrico a 5 % (3,9 mL). Concentrou-se a solução reaccional resultante *in vacuo* para eliminar o tetra-hidrofurano e depois diluiu-se com acetato de etilo (100 mL). Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1 % (50 mL), água (50 mL) e uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos a 50 %), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (481,9 mg, 47 % ao longo de 2 etapas), sob a forma de um sólido branco: pf 146-148 °C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₂S (M+H)⁺ 383,0383, encontrado 383,0385.

Exemplo 44

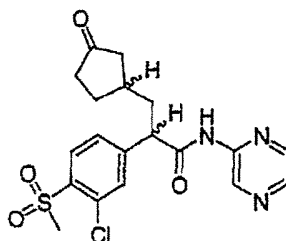
2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



Tratou-se uma solução de 3-(3-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 37, 155 mg, 0,393 mmole), no seio de cloreto de metileno (3 mL), com clorocromato de piridínio (20 % em peso em alumina básica, 508 mg, 0,471 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 3 horas, e depois, a cromatografia em camada fina indicou uma pequena quantidade de 3-(3-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida. Tratou-se então a mistura reaccional com uma quantidade adicional de clorocromato de piridínio (20 % em peso em alumina básica, 127 mg, 0,118 mmole). Deixou-se a mistura reaccional em agitação a 25 °C, durante 1 hora e depois filtrou-se através de uma almofada de celite. Lavou-se bem a almofada de celite com acetato de etilo até as águas de lavagem indicarem a ausência de produto por meio de uma cromatografia de camada fina. Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 1/3 até acetato de etilo a 100 %), originou a 2-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (46 mg, 30 %), sob a forma de uma espuma branca: pf 94-97 °C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₈H₂₀N₂O₄S₂ (M+H)⁺ 393,0943, encontrado 393,0948.

Exemplo 45

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Tratou-se uma solução de di-isopropilamina (1,9 mL, 13,64 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (19,5 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (6,5 mL), arrefecida para -78 °C, em atmosfera de azoto, com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (5,5 mL, 13,64 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 45 minutos e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução do éster metílico do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-acético (preparada tal como no exemplo 4, 2,42 g, 10,49 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (19,5 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (6,5 mL). A mistura reaccional tornou-se amarela brilhante. Deixou-se a mistura reaccional em agitação a -78 °C, durante mais 15 minutos, depois a 0 °C durante mais 30 minutos e depois voltou a arrefecer-se para -78 °C. Neste momento, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 2-iodometil-6,10-dioxa-espiro[4,5]decano (preparada tal como no exemplo 43, 3,85 g, 13,64 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (10 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (3 mL). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 30 minutos e depois deixou-se aquecer para os 25 °C e depois agitou-se durante 24 horas. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* para eliminar o tetra-hidrofurano. Diluiu-se o resíduo aquoso com acetato de etilo (200 mL) e lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa, saturada de cloreto de lítio (2 x 200 mL), água (200 mL) e uma solução aquosa, saturada de cloreto de sódio. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrado *in vacuo*. A cromatografia

rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos a 25 %), originou o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]-dec-2-il)-propiónico (2,27 g, 56 %), sob a forma de um óleo amarelo: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{25}ClO_4S$ (M)⁺ 384,1162, encontrado 384,1181.

Tratou-se, lentamente, uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propiónico (1,18 g, 3,07 mmole), no seio de cloreto de metileno (8 mL), arrefecida para 0 °C, com uma mistura do ácido 3-cloroperoxibenzóico (~70 %, 1,51 g com base em 70 %, 6,13 mmole) e bicarbonato de sódio (1,03 g, 12,26 mmole), no seio de cloreto de metileno (8 mL). Diluiu-se a mistura reaccional espessa com cloreto de metileno (8 mL) e deixou-se aquecer para 25 °C e depois agitou-se durante 4 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com cloreto de metileno (200 mL) e água (200 mL). Arrefeceu-se a fase orgânica para 0 °C e depois tratou-se, lentamente, com uma solução aquosa, saturada, de bi-sulfureto de sódio (200 mL). Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio (100 mL), água (100 mL) e com uma solução aquosa, saturada de cloreto de sódio (100 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, acetato de etilo/hexanos a 50 %), originou o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propiónico (1,22 g, 95 %), sob a forma de um óleo incolor: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{25}ClO_6S$ (M)⁺ 416,1060, encontrado 416,1054.

Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propiónico (1,21 g, 2,90 mmole), no seio de tetra-

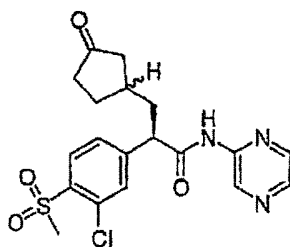
hidrofurano (14,5 mL), com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 5 % (6,4 mL) e agitou-se a 25 °C, durante 29 horas. Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo* para eliminar o tetra-hidrofurano. Diluiu-se o resíduo aquoso resultante com água (200 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 100 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, acetato de etilo/hexanos a 50 %), originou o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propiónico (1,03 g, 99 %), sob a forma de um óleo incolor: EI-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₉ClO₅S (M)⁺ 358,0642, encontrado 358,0630.

Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propiónico (1,02 g, 2,84 mmole), no seio de metanol (7,1 mL), com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N (6,0 mL, 6,0 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 16 horas. Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo* para eliminar o metanol. Diluiu-se o resíduo aquoso resultante com água (100 mL) e acidificou-se para pH = 3 com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 150 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (100 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Triturou-se o sólido oleoso amarelo resultante com acetato de etilo/éter de petróleo, para se obter o ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propiónico (800,0 mg, 82 %), sob a forma de um sólido branco: pf 164-167 °C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₇ClO₅S (M+H)⁺ 345,0558, encontrado 345,0561.

Tratou-se uma solução do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propiónico (594,8 mg, 1,725 mmole), no seio de cloreto de metileno (8,6 mL) e N,N-dimetilformamida (2 gotas), arrefecida para 0 °C, com cloreto de oxalilo (226 µL, 2,587 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 15 minutos e depois agitou-se a 25 °C, durante 2 horas. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*, para se obter um óleo vermelho. Dissolveu-se este óleo vermelho no seio de tetra-hidrofurano (4,03 mL), arrefeceu-se para 0 °C e depois tratou-se, lentamente, com uma solução de 2-aminopirazina (246,1 mg, 2,587 mmole) e piridina (209 µL, 2,587 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (4,3 mL). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 0 °C, durante 15 minutos e depois agitou-se a 25 °C, durante 2 horas. Parou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa de ácido cítrico 1 N (20 mL) e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 100 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (2 x 100 mL) e com uma solução aquosa, saturada de cloreto de sódio (100 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos a 80 %), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (207,3 mg, 28 %), sob a forma de uma espuma amarela clara: pf 93-96 °C (espuma para gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀ClN₃O₄S (M+H)⁺ 422,0936, encontrado 422,0938.

Exemplo 46

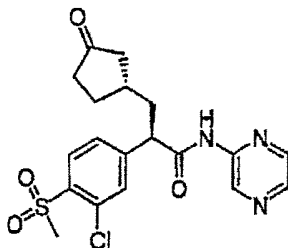
**2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-
N-pirazin-2-il-propionamida**



Tratou-se uma solução de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 38, 60 mg, 0,142 mmole), no seio de cloreto de metileno (10 mL), com periodinano de Dess-Martin (132,5 mg, 0,312 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 2 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com cloreto de metileno (10 mL) e lavou-se com uma solução aquosa de ácido cítrico 1 M (10 mL). Ajustou-se o pH da camada aquosa para 5. Extraíu-se então a camada aquosa no seio de cloreto de metileno (20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, acetato de etilo/hexanos a 50-100 %), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (45 mg, 75 %), sob a forma de um sólido branco.

Exemplo 47

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Etapa 1

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 4 horas, uma solução de (S,S)-hidrobenzoína (10,0 g, 46,7 mmole), para p-tolueno-sulfonato de piridínio (1,4 g, 5,6 mmole), 2-ciclopenteno-1-ona (20 mL, 238,7 mmole) e ciclo-hexano (200 mL), com um filtro de Dean-Stark para eliminar a água formada durante a reacção. Arrefeceu-se depois a mistura reaccional num banho de gelo durante 20 minutos e filtraram-se os insolúveis com a ajuda de um filtro. Lavou-se a solução resultante com uma solução aquosa de bicarbonato de potássio a 10 % (2 x 25 mL) e água (2 x 25 mL) e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Fez-se passar a solução anidra através de uma almofada de gel de sílica 60 (26 g de 230-400 mesh). Depois eluiu-se a almofada com uma quantidade adicional de hexanos (475 mL). Concentrou-se a solução resultante *in vacuo*, para se obter 2(S),3(S)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-6-eno (10,55 g, 81 %), sob a forma de um sólido branco.

Etapa 2

Tratou-se uma solução de 1,2-dicloroetano (85 mL) e dietil-zinco (6,5 mL, 63,4 mmole), arrefecida para -15 °C em atmosfera de azoto, com iodoclorometano (8,9 mL, 122 mmole), por via de uma seringa, a uma velocidade que permitisse que a temperatura subisse para -7 °C (durante cerca de 5 minutos). Agitou-se a mistura com arrefecimento durante mais 15 minutos a -7 °C até -13 °C, até a reacção deixar de ser exotérmica. Agitou-se então a mistura reaccional a ~0 °C, durante 10 minutos, depois voltou-se a arrefecer para -35 °C. Neste momento, adicionou-se, por via de uma seringa, durante 10 minutos, uma solução de 2(S),3(S)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-6-eno (8,5 g, 30,5 mmole), no seio de 1,2-dicloro-

etano (51 mL). A temperatura da reacção aumentou para -26 °C durante a adição. Agitou-se então a mistura reaccional a -26 °C, durante 30 minutos. Neste momento, voltou a arrefecer-se a mistura reaccional para -35 °C e adicionou-se, gota a gota, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 10 % (17 mL), enquanto se mantinha a temperatura abaixo de -12 °C. retirou-se o banho de arrefecimento e deixou-se a mistura reaccional aquecer até 25 °C e agitou-se então durante 1,5 horas. Decantou-se o líquido e transformou-se o resíduo pastoso numa pasta com éter de terc-butilo e metilo (2 x 100 ml). Decantaram-se os sobrenadantes e lavou-se a solução orgânica combinada com uma solução aquosa de bicarbonato de potássio a 10 % (2 x 100 mL) e uma solução aquosa de cloreto de sódio a 20 % (1 x 100 mL) e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, para se obter o 1(R),5(S)-biciclo[3,1,0]hexan-2-espiro-2'-(4(S),5(S)-difeníl-dioxolano (8,91 g, 99 %), sob a forma de um sólido branco. A CLER (Chiralpak AD-RH, 150 x 5 mm, 220 nm, 0,5 cc/minuto, 80 minutos, fase móvel etanol 5/metanol 5/água 4, R_t 1(R),5(S) = 20,24 minutos, 1(S),5(R) = 27,83 minutos) indicando uma área de pureza de 87 % e de 91 %.

Etapa 3

Arrefeceu-se para -8 °C, em atmosfera de azoto, uma mistura de 1(R),5(S)-biciclo[3,1,0]hexan-2-espiro-2'-(4(S),5(S)-difeníl-dioxolano (2,51 g, 8,58 mmole) e carbonato de potássio anidro (2,99 g, 21,6 mmole), no seio de cloreto de metileno (25 mL) e depois tratou-se com iodeto de trimetilo e sililo (1,52 mL, 10,7 mmole), por via de uma seringa, durante 7 minutos. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora a -6 °C até -8 °C. Neste momento, adicionou-se uma solução aquosa de tio-sulfato de sódio a 30 % (25 mL, 30 mmole) à mistura reaccional arrefecida, durante 5 minutos.

Quando a reacção deixou de ser exotérmica, retirou-se o banho e agitou-se a mistura reaccional durante 1,5 horas, a 25 °C. Separaram-se as camadas e extraiu-se a fase aquosa no seio de cloreto de metileno (25 mL). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água (2 x 25 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se *in vacuo*, para se obter um produto impuro (3,34 g, 92,7 %), sob a forma de um sólido branco. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, éter de etilo/éter de petróleo a 2 %), originou o 7(R)-iodometil-2(S),3(S)-difetil-1,4-dioxa-espiro-[4,4]nonano (2,445 g, 67,7 %), sob a forma de um sólido branco.

Etapa 4

Tratou-se uma solução de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,18 mL, 15,05 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (20 mL), arrefecida para -20 °C, com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (5,8 mL, 14,5 meq), durante 10 minutos, a uma velocidade tal que a temperatura se mantivesse abaixo de -15 °C. Agitou-se a mistura reaccional durante um tempo adicional de 5 minutos. Tratou-se então a mistura reaccional arrefecida com uma solução de 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilacetamida (preparada tal como no exemplo 30, 2,77 g, 7,61 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (22 mL), por via de uma seringa, durante 8 minutos, a uma velocidade tal que se mantivesse a temperatura abaixo de -15 °C. deixou-se então a mistura reaccional aquecer lentamente para -7 °C, durante 20 minutos e depois adicionou-se, durante 6 minutos, uma solução de 7(R)-iodometil-2(S),3(S)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]nonano (2,42 g, 5,76 mmole) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1,7 mL, 14,1 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (10 mL). A exotermia aumentou a temperatura para

-4 °C durante a adição. Deixou-se a reacção aquecer até 0 °C e depois agitou-se durante um período adicional de 3 horas. Neste momento, verteu-se a reacção sobre uma mistura de tolueno (70 mL) e de uma solução aquosa de cloreto de amónio a 20 % (50 mL, 187 mmole) e depois agitou-se vigorosamente. Separou-se a camada orgânica e voltou-se a lavar com uma solução aquosa de cloreto de amónio a 20 % (50 mL, 187 mmole). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(2(S),3(S)-difenil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(S)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metil-propionamida (3,86 g), sob a forma de um semi-sólido castanho com un sobrepeso. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 1/1), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(2(S),3(S)-difenil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(S)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilpropionamida, sob a forma de uma espuma amarela (2,28 g, 60,4 %).

Etapa 5

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 18 horas, uma mistura de 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(2(S),3(S)-difenil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(S)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metil-propionamida (2,28 g, 3,47 mmole), 1,4-dioxano (4,56 mL) e uma solução aquosa de ácido sulfúrico 9 N (4,5 mL). Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para -5 °C e diluiu-se com água (12 mL). Decantou-se a porção aquosa. Dissolveu-se o óleo viscoso resultante no seio éter de metilo e de terc-butilo (30 mL), lavou-se com água (3 x 10 mL) e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Extraíram-se as fases aquosas combinadas no seio de acetato de etilo (20 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água (3 x 10 mL), secou-se sobre

sulfato de sódio anidro e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o produto impuro (1,76 g) sob a forma de um semi-sólido castanho com um sobre-peso. Este material recristalizou no seio de acetato de etilo:hexanos 1:1, para se obter o ácido 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-propiónico (422,1 mg, 38,8 %), sob a forma de um sólido branco. A CLER (Zorbax XDB-C8 150 x 5 mm, acetonitrilo/água a 20-100 %, durante 20 minutos, passagem de 20 minutos, 220 nm, 1 cc/minuto, R_t = 10,3 minutos), indicou uma área de pureza de 98,5 % e a CLER (Chiralpak AD-RH, 150 x 5 mm, etanol/água a 70 %, passagem de 30 minutos, 230 nm, 0,5 cc/minuto, R_t de 2(R),3(S) = 15,2 minutos; 2(R),3(R) = 22,1 minutos) mostrou 90 % de pureza.

Etapa 6

Tratou-se uma solução do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-propiónico (189 mg, 0,598 mmole) e acetona (5 mL), agitada a 25 °C, com uma solução de dimetilo-dioxirano 0,05 M, no seio de acetona (26 mL, 1,3 mmole). Passada 1 hora, eliminaram-se os voláteis *in vacuo*, para se obter o ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-propiónico (172,4 mg, 83 %), sob a forma de um sólido branco.

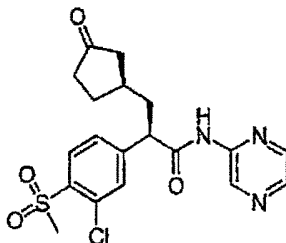
Etapa 7

Tratou-se uma mistura do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-propiónico (544 mg, 1,58 mmole), cloreto de metileno (7 mL), tolueno (5 mL) e uma quantidade catalítica de N,N-dimetilformamida (10 µL, 0,13 mmole), em atmosfera de azoto, com cloreto de oxalilo (1,4 mL, 16,3 mmole). Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora (evolução de gás). Neste momento, evaporou-se então

parcialmente a mistura reaccional *in vacuo* a 25 °C para eliminar o excesso do cloreto de oxalilo. O resíduo foi co-evaporado com tolueno (2 x 4 mL) e concentrou-se *in vacuo* até cerca de 4 mL. Adicionou-se, lentamente, a pasta castanha resultante, por via de uma cânula, durante 15 minutos a uma mistura de 2-aminopirazina (189 mg, 1,99 mmole), cloreto de metileno (4 mL) e piridina (170 µL, 2,1 mmole), arrefecida a -10 °C. deixou-se a mistura aquecer até 25 °C e depois agitou-se durante 18 horas. Neste momento, parou-se a reacção com água (700 µL), seguida de uma solução aquosa de ácido cítrico 1 M (5 mL, 5 mmole). Diluiu-se então a mistura reaccional com acetato de etilo (40 mL) e com uma solução aquosa de ácido cítrico 1 M (20 mL), misturou-se bem e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa de ácido cítrico 1 M (3 x 5 mL). Extraíram-se as fases aquosas combinadas no seio de acetato de etilo (30 mL). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 10 % (3 x 25 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter um produto impuro (506,6 mg, 76 %), sob a forma de uma espuma castanha. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (442 mg, 66 %), sob a forma de uma espuma castanha. A CLER (Zorbax XDB-C8 150 x 5mm, acetonitrilo/água a 20-100 % durante 20 minutos, passagem de 20 minutos, 220nm, 1 cc/minuto R_t = 7,7 minutos) indicou uma área de pureza de 95,3 % e a CLER (Chiralpak AD-RH, 150 x 5 mm, etanol 5/metanol 5/água 4, passagem de 60 minutos, 220 nm, 0,5 cc/minuto, R_t de 2(R),3(S) = 25,2 minutos; 2(R),3(R) = 39,2 minutos) mostrou uma pureza de 90,5 %.

Exemplo 48

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Preparou-se 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida de uma forma semelhante a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (exemplo 47), partindo de (R,R)-hidrobenzoína (Wang, Z.-M.; Sharpless, K.B. *J. Org Chem.* **1994**, 59, 8302).

Etapas 1

Obteve-se do mesmo modo, 2(R),3(R)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4.4]non-6-eno a partir do 2-ciclopenteno-1-ona e de (R,R)-hidrobenzoína, no seio de tolueno no seio, com um rendimento de 91,5 %, sob a forma de um sólido branco.

Etapas 2

Obteve-se do mesmo modo, 1(S),5(R)-biciclo[3.1.0]hexan-2-espiro-2'-(4(R),5(R)-difetil-dioxolano) a partir do 2(R),3(R)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-6-eno, com um rendimento de 68 %, após cristalização no seio de pentano. A CLER (Zorbax XDB-C8 150 x 5mm, acetonitrilo/água a 5-100 % + ácido trifluoroacético 0,1 %, R_t 18,0 minutos), indicou uma área de pureza de 96,5 %.

Etapa 3

Obteve-se do mesmo modo, 7(S)-iodometil-2(R),3(R)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4.4]nonano a partir de 1(S),5(R)-biciclo[3,1,0]hexan-2-espiro-2'-(4(R),5(R)-difetil-dioxolano), a 25 °C, com um rendimento de 71,7 %, sob a forma de um sólido branco.

Etapa 4

Obteve-se do mesmo modo, 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(2(R),3(R)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(R)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilpropionamida a partir de 7(S)-iodometil-2(R),3(R)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]nonano, com um rendimento de 65 %.

Etapa 5

Obteve-se do mesmo modo, o ácido 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-propiónico a partir de 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(2(R),3(R)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(R)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilpropionamida, com um rendimento de 72 %, sob a forma de uma espuma amarela.

Step 6

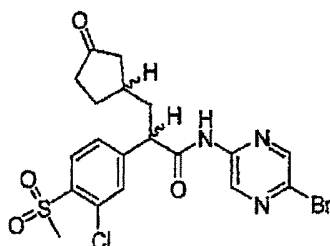
Obteve-se do mesmo modo, o ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-propiónico a partir do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-propiónico, com um rendimento de 90 %, sob a forma de um sólido branco.

Etapa 7

Obteve-se do mesmo modo, 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida a partir do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-propiónico, com um rendimento de 43 %, sob a forma de uma espuma branca. A CLER (Chiralpak AD-RH, 150 x 5 mm, etanol 5/metanol 5/água 4, passagem de 60 minutos, 220 nm, 0,5cc/minuto, R_t de 2(R),3(S) = 25,4 minutos; 2(R),3(R) = 38,9 minutos) indicou uma área de pureza de 95,9 % e de > 99 %.

Exemplo 49

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida

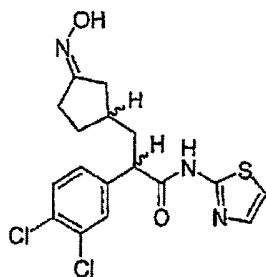


Tratou-se uma solução do ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propiónico (preparado tal como no exemplo 45, 1,05 g, 3,04 mmole) e N,N-dimetilformamida (5 gotas), no seio de cloreto de metileno (10 mL), arrefecida para 0 °C, com cloreto de oxalilo (0,39 mL, 4,57 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 1 hora e depois a 25 °C, durante 1 hora. Concentrou-se então a solução reaccional *in vacuo* e dissolveu-se o gel castanho alaranjado no seio de cloreto de metileno (5 mL). Adicionou-se a solução reaccional resultante, gota a gota, por via de um funil de adição, a 0 °C, a uma solução de 2-amino-5-bromopirazina (0,79 g, 4,57 mmole, preparada de

acordo com *Tetrahedron* **1988**, 44, 2977-2983), no seio de cloreto de metileno (5mL) e piridina (0,37 mL, 4,57 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 30 minutos e depois a 25 °C, durante 3 horas. Parou-se a reacção com uma solução aquosa de ácido cítrico 1 N (10 mL) e agitou-se durante 15 minutos. Diluiu-se então a mistura reaccional com uma solução aquosa de ácido cítrico 1 N (50 mL) e acetato de etilo (75 mL). Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (50 mL), água (50 mL) e uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (50 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40M, sílica, acetato de etilo/hexanos a 50 %), originou o N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida (0,622 g, 41 %), sob a forma de uma espuma cor de laranja amarelada: pf 97-103 °C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₁₉BrClN₃O₄S (M+H)⁺ 500,0041, encontrado 500,0048.

Exemplo 50

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida

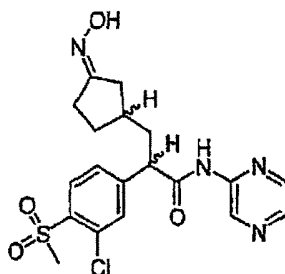


Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 3 horas, uma solução de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 43, 144,6 mg, 0,38 mmole) e cloridrato de hidroxilamina (39,7 mg, 0,57 mmole), no seio de metanol (1,1 mL) e piridina (1,1 mL).

Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo resultante com acetato de etilo (75 mL). Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (75 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (75 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, acetato de etilo/hexanos a 70 %), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (138,9 mg, 92 %), sob a forma de uma espuma branca: pf 98-101 °C (espuma até gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇Cl₂N₃O₂S (M+H)⁺ 398,0492, encontrado 398,0496.

Exemplo 51

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

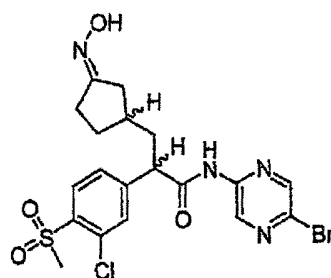


Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 5 horas, uma solução de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 45, 121,9 mg, 0,29 mmole) e cloridrato de hidroxilamina (30,4 mg, 0,43 mmole), no seio de metanol (0,85 mL) e piridina (0,85 mL). Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo resultante com água (50 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (50 mL). Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa, de ácido clorídrico 1 N (2 x 50 mL) e com

uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, acetato de etilo/hexanos a 80-100 %), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (68,8 mg, 55 %), sob a forma de um sólido branco: pf 205-207 °C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁ClN₄O₄S (M+H)⁺ 437,1045, encontrado 437,1048.

Exemplo 52

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-propionamida

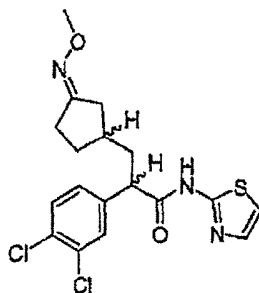


Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 3 horas, uma solução de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida (preparada tal como no exemplo 49, 190 mg, 0,38 mmole) e cloridrato de hidroxilamina (40 mg, 0,57 mmole), no seio de metanol (0,90 mL) e piridina (0,90 mL). Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo resultante com água (50 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas com uma solução aquosa, de ácido clorídrico 1 N (50 mL) e uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, acetato de etilo/hexanos a 75 %), originou a N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-

(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-propionamida (150 mg, 77 %), sob a forma de uma espuma amarela: pf 100-106 °C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀BrClN₄O₄S (M+H)⁺ 515,0150, encontrado 515,0154.

Exemplo 53

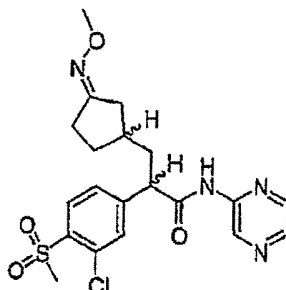
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 3,5 horas, uma solução de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 43, 159,9 mg, 0,41 mmole) e cloridrato de metoxiamina (52,3 mg, 0,62 mmole), no seio de metanol (1,2 mL) e piridina (1,2 mL). Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo resultante com acetato de etilo (75 mL), lavou-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (75 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (75 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos a 50 %), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (168,2 mg, 98 %), sob a forma de uma espuma branca: pf 69-72 °C (espuma para gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₉Cl₂N₃O₂S (M+H)⁺ 412,0648, encontrado 412,0652.

Exemplo 54

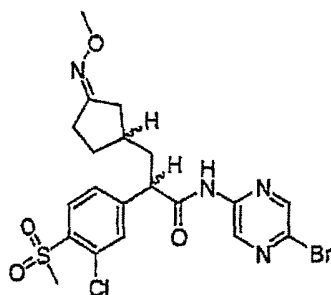
2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 5 horas, uma solução de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 45, 73,5 mg, 0,17 mmole) e cloridrato de metoxiamina (21,8 mg, 0,26 mmole), no seio de metanol (512 µL) e piridina (512 µL). Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo resultante com água (50 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, acetato de etilo/hexanos a 70 %), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (61,2 mg, 78 %), sob a forma de uma espuma branca: pf 85-87 °C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₃ClN₄O₄S (M+H)⁺ 451,1202, encontrado 451,1207.

Exemplo 55

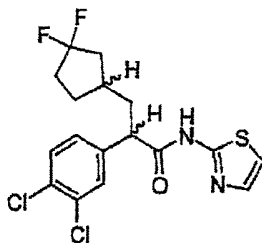
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-propionamida



Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 3 horas, uma solução de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida (preparada tal como no exemplo 49, 190 mg, 0,38 mmole) e cloridrato de metoxiamina (48 mg, 0,57 mmole), no seio de metanol (0,90 mL) e piridina (0,90 mL). Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo resultante com água (50 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (50 mL) e com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (50 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, acetato de etilo/hexanos a 50 %), originou a N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-propionamida (61,2 mg, 78 %), sob a forma de uma espuma amarela: pf 91-97 °C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₂BrClN₄O₄S (M+H)⁺ 529,0307, encontrado 529,0310.

Exemplo 56

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



Tratou-se uma mistura do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propiónico (preparada tal como no exemplo 36, 356,4 mg, 1,12 mmole), N-óxido de N-metilmorfolina (197 mg, 1,68 mmole) e peneiros moleculares em pó (1,12 g), no seio de cloreto de metileno (2,25 mL), a 25 °C, com perrutenato de tetrapropilamónio (20 mg, 0,05 mmole). Agitou-se a mistura resultante a 25 °C, durante 30 minutos. Neste momento, filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de celite (acetato de etilo como eluente). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 75/25), originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propiónico (261,3 mg, 73,8 %), sob a forma de um óleo claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{16}Cl_2O_3$ $(M+Na)^+$ 337,0370, encontrado 337,0371.

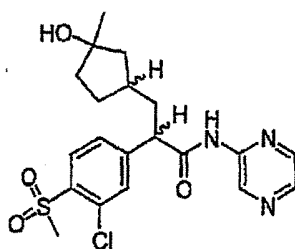
Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico (261,3 mg, 0,83 mmole), no seio de cloreto de metileno (0,41 mL) com trifluoreto de dietilamino-enxofre (0,16 mL, 1,24 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional resultante a 60 °C, durante 18 horas. Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C e diluiu-se com água (50 mL). Extraiu-se esta solução no seio de cloreto de metileno (3 x 30 mL). Secaram-se as fases orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 90/10),

originou o éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-propiónico (79,4 mg, 28,4 %), sob a forma de um óleo amarelo.

Aqueceu-se a 110 °C, durante 18 horas, uma mistura do éster metílico do ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-propiónico (75 mg, 0,22 mmole) e 2-aminotiazole (27 mg, 0,26 mmole), com uma solução de metóxido de magnésio, no seio de metanol (7,4 % em peso, 0,63 mL, 0,44 mmole). Neste momento, arrefeceu-se a mistura reaccional para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 70/30), originou a 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (44,2 mg, 49 %), sob a forma de um sólido branco: pf 154-156 °C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₆F₂Cl₂N₂OS (M+H)⁺ 405,0402, encontrado 405,0404.

Exemplo 57

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

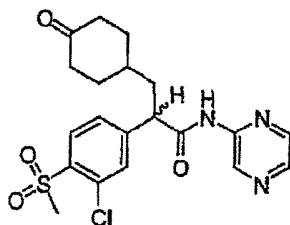


Tratou-se, gota a gota, uma solução de brometo de metilmagnésio 3,0 M, no seio de éter (2,53 mL, 7,59 mmole), arrefecida para 0 °C, com uma solução de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 45, 0,10 g, 0,237 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (1 mL). Agitou-se a

solução resultante a 0 °C, durante 30 minutos, parou-se a reacção com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (3 mL) e repartiu-se entre uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (20 mL) e acetato de etilo (25 mL). Extraíu-se a camada aquosa no seio de acetato de etilo (25 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, acetato de etilo/hexanos a 80 %), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (37 mg, 35 %), sob a forma de uma espuma amarela: pf 78-84 °C (espuma até gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₄ClN₃O₄S (M+H)⁺ 438,1249, encontrado 438,1254.

Exemplo 58

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Aqueceu-se num retentor de Dean-Stark, à temperatura de refluxo, durante 1 hora, uma solução do éster etílico do ácido 4-ciclo-hexanocarboxílico (5,00 g, 29,38 mmole) e etileno-glicol (2,13 mL, 38,19 mmole), no seio de tolueno (150 mL), com mono-hidrato do ácido p-tolueno-sulfónico (56,74 mg, 0,294 mmole). Aqueceu-se a solução reaccional durante mais 30 minutos, à temperatura de refluxo, arrefeceu-se para 25 °C e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o óleo resultante com acetato de etilo (200 mL), lavou-se com água

(2 x 50 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o éster etílico do ácido 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carboxílico puro (6,25 g, 99,3 %), sob a forma de um óleo incolor.

Tratou-se, gota a gota, uma solução do éster etílico do ácido 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carboxílico (2,00 g, 9,33 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (40 mL), a 0 °C, com uma solução de hidreto de alumínio e lítio 1,0 M, no seio de tetra-hidrofurano (10,0 mL, 10,0 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 30 minutos e depois parou-se a reacção por adição, gota a gota, de acetato de etilo. Diluiu-se então a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada de cloreto de amónio (25 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (3 x 25 mL). Secaram-se os extractores orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-metanol puro (1,60 g, 99,9 %), sob a forma de um óleo incolor.

Tratou-se uma solução de (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-metanol (1,60 g, 9,29 mmole), no seio de cloreto de metileno (50 mL), com 4-(dimetilamino)piridina (1,26 g, 10,22 mmole) e cloreto de p-tolueno-sulfonilo (1,86 g, 9,75 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 2 horas e depois lavou-se com uma solução aquosa, saturada de bicarbonato de sódio (1 x 25 mL). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o óleo resultante com acetona (30 mL) e tratou-se com iodeto de sódio (4,73 g, 31,53 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo, durante 2 horas, arrefeceu-se para 25 °C e depois concentrou-se *in vacuo*. Suspendeu-se o resíduo resultante no seio de acetato de etilo (50 mL), lavou-se com água (2 x 15 mL), secou-se

sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 19/1), originou o 8-iodometil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano (2,32 g, 88,6 %), sob a forma de um óleo incolor.

Tratou-se uma solução de di-isopropilamina (0,23 mL, 1,63 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (5,0 mL), arrefecida para -78 °C, sob atmosfera de azoto, com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (0,65 mL, 1,63 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 30 minutos e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução de éster metílico do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-acético (preparada tal como no exemplo 4, 340 mg, 1,48 mmole), no seio de tetra-hidrofurano anidro (3,0 mL) e 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (1,0 mL). A mistura reaccional tornou-se escura e deixou-se em agitação a -78 °C, durante 1 hora, neste momento, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 8-iodometil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano (500 mg, 1,78 mmole), no seio de uma pequena quantidade de tetra-hidrofurano anidro. Deixou-se a mistura reaccional aquecer para 25 °C e depois agitou-se durante 24 horas. Parou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o tetra-hidrofurano. Acidificou-se o resíduo aquoso utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 %. Extraiu-se a camada aquosa resultante no seio de acetato de etilo (2 x 100 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S sílica, hexanos/acetato de etilo 8/2), originou o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-propiónico (315 mg, 55 %), sob a forma de um óleo viscoso amarelo: EI-

HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{25}ClO_4S$ (M^+) 384,1162, encontrado 384,1169.

Tratou-se, gota a gota, uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro-[4,5]dec-8-il)-propiónico (746 mg, 1,93 mmole), no seio de cloreto de metileno (22 mL), arrefecida para 0 °C, com uma solução pré-misturada do ácido 3-cloroperoxibenzóico (grau 70 %, 955 mg, 3,86 mmole) e bicarbonato de sódio (652 mg, 7,72 mmole), no seio de cloreto de metileno (11 mL). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 4,5 horas, neste momento, diluiu-se a mistura reaccional com cloreto de metileno (100 mL) e lavou-se com água (100 mL). Arrefeceu-se a fase orgânica para 0 °C e lavou-se sucessivamente com uma solução aquosa de sulfureto de sódio a 10 % (100 mL), com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (100 mL) e com uma solução aquosa de cloreto de sódio a 50 % (100 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 6/4) originou o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfonil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-propiónico (680 mg, 84 %), sob a forma de uma goma incolor: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{25}ClO_6S$ ($M+Na$)⁺ 439,0953, encontrado 439,0957.

Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfonil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro-[4,5]dec-8-il)-propiónico (667 mg, 1,60 mmole), no seio de acetona (15 mL), com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % (1,8 mL). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 24 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com água (50 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (100 mL). Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e

concentrou-se *in vacuo*, para se obter o éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propiónico puro (600 mg, 100 %), sob a forma de uma goma incolor, que foi utilizada sem mais purificação: EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{21}ClO_5S$ (M+Na)⁺ 395,0690, encontrado 395,0692.

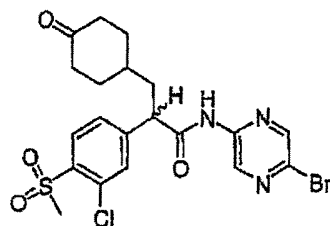
Tratou-se uma solução do éster metílico do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propiónico (590 mg, 1,58 mmole), no seio de metanol (7,0 mL) e água (3,0 mL), com hidróxido de lítio (980 mg, 31,6 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C durante 2 horas e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Diluiu-se a camada aquosa remanescente com água (25 mL) e lavou-se com acetato de etilo (2 x 50 mL). Acidificou-se então a camada aquosa para pH = 3 com uma solução aquosa do ácido clorídrico 1 N e extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter o ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propiónico puro (550 mg, 97 %), sob a forma de uma goma incolor: EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{19}ClO_5S$ (M+Na)⁺ 381,0534, encontrado 381,0537.

Tratou-se uma solução do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propiónico (267 mg, 0,75 mmole), no seio de cloreto de metileno (10 mL), com N,N-dimetilformamida (3 gotas) e depois arrefeceu-se para 0 °C. Tratou-se então a mistura reaccional com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (0,45 mL, 0,90 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 30 minutos e depois concentrou-se *in vacuo* para

eliminar os dissolventes e o excesso de cloreto de oxalilo. Voltou-se a dissolver o resíduo resultante no seio de tetra-hidrofurano anidro (10 mL) e tratou-se, gota a gota, com uma solução de 2-aminopirazina (143 mg, 1,50 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (10 mL) e piridina (0,30 mL, 3,75 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 2 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional resultante com uma solução aquosa de ácido cítrico 1 N (25 mL) e concentrou-se para eliminar o tetra-hidrofurano. Extraíu-se então o resíduo aquoso remanescente no seio de uma solução de clorofórmio/metanol 3/2 (2 x 25 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 3/2), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida (266 mg, 81 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₂ClN₃O₄S (M+H)⁺ 436,1093, encontrado 436,1099.

Exemplo 59

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida

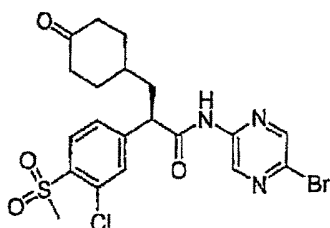


Tratou-se uma solução do ácido 2-(3-cloro-4-metil-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propiónico (preparada tal como no exemplo 58, 267 mg, 0,75 mmole), no seio de cloreto de metileno (10 mL), com N,N-dimetilformamida (3 gotas) e depois arrefeceu-se para 0 °C. Tratou-se então a

mistura reaccional com uma solução de cloreto de oxalilo 2,0 M, no seio de cloreto de metileno (0,45 mL, 0,90 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 30 minutos e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar os dissolventes e o excesso do cloreto de oxalilo. Voltou dissolver-se o resíduo resultante no seio de tetra-hidrofurano anidro (10 mL) e depois tratou-se, gota a gota, com uma solução de 2-amino-5-bromopirazina (261 mg, 1,50 mmole, preparada de acordo com *Tetrahedron* **1988**, 44, 2977-2983), no seio de tetra-hidrofurano (10 mL) e piridina (0,30 mL, 3,75 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 2 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com uma solução aquosa de ácido cítrico 1 N (25 mL) e depois concentrou-se para eliminar o tetra-hidrofurano. Extraíu-se então o resíduo aquoso remanescente no seio de uma solução de clorofórmio/metanol 3/2 (2 x 25 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40M, sílica, hexanos/acetato de etilo 35/65), originou a N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (193 mg, 50 %), sob a forma de uma espuma amarela: EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₁BrClN₃O₄S (M+H)⁺ 514,0198, encontrado 514,0200.

Exemplo 60

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida



Arrefeceu-se para -10 °C uma mistura do ácido (3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-acético (preparada tal como no exemplo 4, 10,48 g, 48,4 mmole) e carbonato de potássio (20,1 g, 145,1 mmole), no seio de acetona (65 mL). Tratou-se então a pasta amarela clara, gota a gota, com cloreto de trimetilacetilo (6,25 mL, 50,8 mmole), enquanto se mantinha a temperatura abaixo de -10 °C. Agitou-se a mistura reaccional resultante a -10 °C, durante 15 minutos e depois deixou-se aquecer até 0 °C e nessa altura agitou-se durante 10 minutos. Voltou arrefecer-se a mistura reaccional para -10 °C e depois tratou-se com (1R,2R)-(-)-pseudo-efedrina (11,99 g, 72,5 mmole), resultando numa reacção exotérmica. Agitou-se a mistura reaccional a -10 °C, durante 10 minutos e depois aqueceu-se para 25 °C, enquanto se agitava durante 1 hora. Neste momento, parou-se a mistura reaccional com água (50 mL) e depois extraiu-se no seio de acetato de etilo (1 x 100 mL). Lavou-se a camada orgânica com água (2 x 40 mL). Combinaram-se as camadas aquosas e extraíram-se novamente no seio de acetato de etilo (2 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. O material impuro cristalizou no seio de acetato de etilo (45 mL) e hexanos (80 mL), para se obter a 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-acetamida (13,75 g, 78 %), sob a forma de um sólido amarelo claro: pf 111,5-112,9 °C; $[\alpha]^{23}_{589} = -97,2^\circ$ (c = 0,104, clorofórmio); FAB-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{22}ClNSO_2$ (M+H)⁺ 364,1138, encontrado 364,1142.

Tratou-se uma solução de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (9,73 mL, 46,07 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (35 mL), arrefecida para -78 °C, com uma solução de n-butil-lítio 2,5 M, no seio de hexanos (18,00 mL, 45,0 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a -78 °C, durante 15 minutos e depois

tratou-se, lentamente, com uma solução de 2-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-acetamida (6,45 g, 17,72 mmole), no seio de tetra-hidrofurano (35 mL), enquanto se mantinha a temperatura abaixo de -65 °C. Agitou-se a mistura reaccional amarela alaranjada resultante a -78 °C, durante 15 minutos e depois deixou-se aquecer para 0 °C, enquanto se agitava durante 20 minutos. Arrefeceu-se novamente a mistura reaccional para -78 °C e depois tratou-se com uma solução de 8-iodometil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano (preparada tal como no exemplo 58, 10,00 g, 35,4 mmole), no seio de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (3,0 mL) e tetra-hidrofurano (10 mL). Agitou-se a mistura reaccional resultante a -78 °C, durante 30 minutos e depois deixou-se aquecer até 25 °C e depois agitou-se durante 16 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo (100 mL) e depois lavou-se com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de amónio (1 x 50 mL). Extraiu-se então a camada aquosa no seio de acetato de etilo (2 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução aquosa, saturada, de cloreto de sódio (1 x 50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Voltou a dissolver-se o material resultante no seio de acetato de etilo. Lavou-se esta fase orgânica com uma solução aquosa de ácido sulfúrico a 10 % (2 x 100 mL) e com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a 10 % (2 x 100 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, hexanos/acetato de etilo 2/3 até hexanos/acetato de etilo 1/4), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (9,11 g, 99,0 %), sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]_{589}^{23} = -79,49^{\circ}$ (c = 0,39, clorofórmio); EI-HRMS

m/e calculado para $C_{28}H_{36}ClNO_4S$ $(M+H)^+$ 518,2127, encontrado 518,2123.

Tratou-se uma solução de 2(R)-(3-cloro-4-metil-sulfanil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (6,30 g, 12,16 mmole), no seio de cloreto de metileno (70 mL), arrefecida para 0 °C, com uma solução pré-misturada de ácido 3-cloroperoxibenzóico (70 %, 6,00 g, 24,32 mmole) e bicarbonato de sódio (4,09 g, 48,64 mmole), no seio de cloreto de metileno (70 mL), durante um período de 10 minutos. Deixou-se a mistura resultante aquecer até 25 °C, depois agitou-se durante 2 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com cloreto de metileno (100 mL), voltou a arrefecer-se para 0 °C e tratou-se, gota a gota, com uma solução adicional do ácido 3-cloroperoxibenzóico (70 %, 3,00 g, 12,16 mmole) e bicarbonato de sódio (2,05 g, 24,32 mmole), no seio de cloreto de metileno (35 mL). Deixou-se a mistura resultante Aquecer até 25 °C, depois agitou-se durante 2 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com cloreto de metileno (1 L), lavou-se com água (1 x 500 mL), arrefeceu-se para 0 °C e depois lavou-se, sequencialmente, com uma solução aquosa, saturada, bi-sulfureto de sódio (1 x 500 mL), com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 500 mL) e com uma solução aquosa, saturada de cloreto de sódio (1 x 500 mL). Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de magnésio e concentrou-se *in vacuo*. Voltou a dissolver-se então a espuma branca resultante com dioxano (40 mL), tratou-se com uma solução aquosa de ácido sulfúrico 9 N (40 mL) e aqueceu-se a 105 °C, durante 16 horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para 0 °C com um banho de gelo e o produto precipitou por meio da adição de água (500 mL). Agitou-se a suspensão a 0 °C até o sobrenadante, que esta inicialmente turvo, se torna-se claro e com uma cor amarela

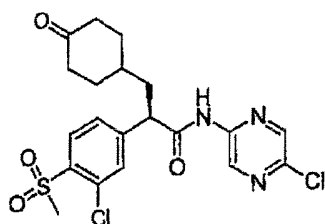
clara. Filtrou-se o sólido e secou-se por sucção. Dissolveu-se o material sólido em ácido acético glacial quente (40 mL) e tratou-se a solução quente com água (25 mL) para iniciar a cristalização. Deixou-se a mistura arrefecer para 25 °C e depois tratou-se com uma quantidade adicional de água (50 mL). depois de se agitar a 25 °C, durante 1 hora, recolheu-se o sólido por filtração. Secou-se o sólido num secante com um vácuo forte com pentóxido fosforoso, para se obter o ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propiónico (4,10 g, 94 %), sob a forma de um sólido branco: pf 129-131 °C; $[\alpha]^{23}_{589} = -42,22^\circ$ (c = 0,36, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{19}ClO_5S$ (M+Na)⁺ 381,0534, encontrado 381,0536.

Tratou-se uma solução do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propiónico (200 mg, 0,56 mmole) e trifenilfosfina (195 mg, 0,73 mmole), no seio de cloreto de metileno (4,0 mL), arrefecida para 0 °C, com N-bromosuccinimida (128 mg, 0,73 mmole), em pequenas porções. Depois da adição da N-bromosuccinimida estar completa, deixou-se a mistura reaccional aquecer até 25 °C durante 30 minutos. Tratou-se então a mistura reaccional cor de laranja brilhante com 2-amino-5-bromopirazina (200 mg, 1,12 mmole, preparada de acordo com *Tetrahedron* **1988**, 44, 2977-2983) e 2,6-lutidina (0,28 mL, 2,24 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 4 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com cloreto de metileno (25 mL) e lavou-se, sucessivamente, com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % (1 x 20 mL), uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 20 mL) e água (1 x 20 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 65/35 eluído até hexanos/acetato de etilo 4/6), originou a N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-

cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (120 mg, 42 %) sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]_{589}^{23} = -24,6^{\circ}$ (c = 0,50, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{21}BrClN_3O_4S$ (M+Na)⁺ 536,0017, encontrado 536,0022.

Exemplo 61

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida

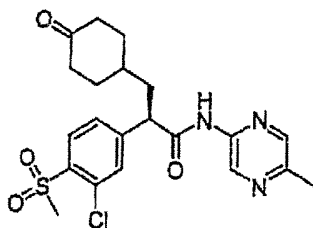


Arrefeceu-se para 0 °C, uma solução de 2-aminopirazina (23,86 g, 0,2509 mole), no seio de cloreto de metileno (420 mL) e depois tratou-se com N-clorosuccinimida (33,50 g, 0,2509 mole). Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C, durante 24 horas. Diluiu-se a mistura reaccional escura resultante com água (500mL) e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o cloreto de metileno. Extraíu-se continuamente a camada aquosa com acetato de etilo até o produto estar ausente da camada aquosa conforme foi determinado por cromatografia em camada fina. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia rápida (gel de sílica 60 da Merck, 70-230 mesh, acetato de etilo/hexanos a 25 %), originou a 2-amino-5-cloropirazina (2,66 g, 8,2%), sob a forma de um sólido amarelo: pf 126-128 °C; EI-HRMS m/e calculado para $C_4H_4ClN_3$ (M⁺) 129,0094, encontrado 129,0090.

Arrefeceu-se para 0 °C uma solução do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propiónico (preparada tal como no exemplo 60, 200 mg, 0,56 mmole) e trifenilfosfina (192 mg, 0,73 mmole), no seio de cloreto de metileno (4,0 mL) e tratou-se com N-bromosuccinimida (128 mg, 0,73 mmole) em pequenas porções. Depois da adição da N-bromosuccinimida estar completa, deixou-se a mistura reaccional aquecer para 25 °C durante 30 minutos. Tratou-se então a mistura reaccional cor de laranja brilhante com 2-amino-5-cloropirazina (145 mg, 1,12 mmole) e 2,6-lutidina (0,28 mL, 2,24 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 4 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com cloreto de metileno (25 mL) e lavou-se sucessivamente com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % (1 x 20mL), uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 20 mL) e água (1 x 20 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 13/7 até hexanos/acetato de etilo 2/3), originou 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (137 mg, 52 %), sob a forma de uma espuma amarela clara: $[\alpha]^{23}_{589} = -27,35^\circ$ (c = 0,49, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_4S$ (M+H)⁺ 470,0703, encontrado 470,0705.

Exemplo 62

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida



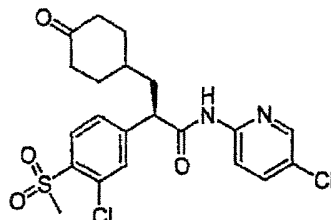
Tratou-se uma mistura do ácido 5-metilpirazino-2-carboxílico (2,76 g, 20 mmole) e cloreto de oxalilo (1,83 mL, 2,66 g, 21 mmole), no seio de cloreto de metileno (40 mL), com N,N-dimetilformamida (0,5 mL) e agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 1 hora. Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se o filtrado *in vacuo*, para se obter um sólido oleoso. Dissolveu-se o sólido com acetona (120 mL), a 0 °C e depois adicionou-se, gota a gota, a azida de sódio (1,03 g, 20 mmole) em água (50 mL). Depois da adição estar completa, continuou-se a agitação a 0 °C, durante 30 minutos. Verteu-se então a mistura reaccional em água arrefecida com gelo (100 mL) e extraiu-se no seio de cloreto de metileno (3 x 100 mL). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água (1 x 100 mL), com uma mistura de uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio e uma solução aquosa, saturada, com cloreto de sódio (1:1, 1 x 100 mL) e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se *in vacuo*, para se obter a azida de 5-metil-pirazino-2-carbonilo (1,46 g, 45 %), sob a forma de um sólido castanho. Combinou-se a azida de 5-metil-pirazino-2-carbonilo (500 mg, 3,07 mmole) com álcool benzílico (0,63 mL, 663 mg, 6,14 mmole), a 25 °C. Aqueceu-se então lentamente a mistura num banho de óleo a 90 °C, depois do que se libertou um gás violentamente. Manteve-se a temperatura do banho de óleo até que a libertação de gás parasse. Fez-se subir a temperatura do banho de óleo para 120 °C e agitou-se continuamente durante 10 minutos a essa temperatura. Arrefeceu-se a mistura e triturou-se no seio de éter de dietilo/hexanos (1:4), para se obter éster fenílico do ácido (5-metilpirazin-2-il)-carbâmico (438 mg, 58 %), sob a forma de um sólido amarelo. O éster fenílico do ácido (5-metilpirazin-2-il)-carbâmico (500 mg, 2,2 mmole) e paládio em carvão a 10 % (212 mg), foram misturados no seio de etanol

(30 mL). Lavou-se o reactor com hidrogénio e agitou-se a mistura a 25 °C, durante 1 h, sob atmosfera de hidrogénio (1 atm). Fez-se sair o excesso de hidrogénio do reactor e filtrou-se a mistura reaccional através de uma almofada de celite. A concentração do filtrado *in vacuo*, originou a 2-amino-5-metilpirazina (183 mg, 76 %), sob a forma de um sólido acastanhado, que se utilizou sem mais purificação.

Tratou-se uma solução do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propiónico (preparada tal como no exemplo 60, 263 mg, 0,73 mmole) e trifenilfosfina (250 mg, 0,95 mmole), no seio de cloreto de metileno (5,0 mL), arrefecida para 0 °C, com N-bromosuccinimida (167 mg, 0,95 mmole) em pequenas porções. Depois da adição de N-bromosuccinimida estar completa, deixou-se a mistura reaccional aquecer para 25 °C, durante 30 minutos. Tratou-se então a mistura reaccional cor de laranja brilhante com 2-amino-5-metilpirazina (160 mg, 1,46 mmole) e 2,6-lutidina (0,36 mL, 2,92 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 4 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com cloreto de metileno (25 mL) e lavou-se sucessivamente com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % (1 x 20 mL), com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 20 mL) e água (1 x 20 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 65/35 até hexanos/acetato de etilo 3/7), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (158 mg, 48 %), sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]_{589}^{23} = -41,52^{\circ}$ ($c = 0,33$, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_4S$ (M+H)⁺ 450,1249, encontrado 450,1253.

Exemplo 63

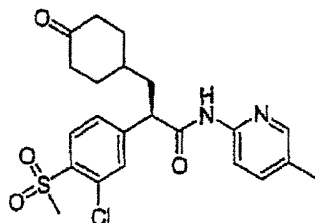
2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida



Tratou-se uma solução do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propiónico (preparado tal como no exemplo 60, 300 mg, 0,84 mmole) e trifenilfosfina (288 mg, 1,09 mmole), no seio de cloreto de metileno (6,0 mL), arrefecida para 0 °C, com N-bromosuccinimida (192 mg, 1,09 mmole) em pequenas porções. Depois da adição da N-bromosuccinimida estar completa, deixou-se a mistura reaccional aquecer para 25 °C, durante 30 minutos. Tratou-se então a mistura reaccional cor de laranja viva com 2-amino-5-cloropiridina (220 mg, 1,68 mmole) e 2,6-lutidina (0,42 mL, 3,36 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 4 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com cloreto de metileno (25 mL) e lavou-se sucessivamente com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % (1 x 20 mL), com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 20 mL) e água (1 x 20 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 65/35 até hexanos/acetato de etilo 1/1), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (265 mg, 67 %), sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]_{589}^{23} = -35,71^{\circ}$ ($c = 0,35$, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $(M+H)^+$ 469,0750, encontrado 469,0754.

Exemplo 64

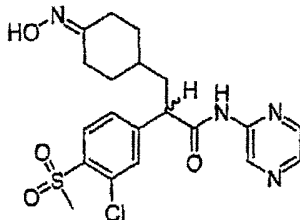
2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida



Tratou-se uma solução do ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propiónico (preparado tal como no exemplo 60, 300 mg, 0,84 mmole) e trifenilfosfina (288 mg, 1,09 mmole), no seio de cloreto de metileno (6,0 mL), arrefecida para 0 °C, com N-bromosuccinimida (192 mg, 1,09 mmole) em pequenas porções. Após a adição da N-bromosuccinimida estar completa, deixou-se a mistura reaccional aquecer para 25 °C, durante 30 minutos. Tratou-se então a mistura reaccional cor de laranja vivo com 2-amino-5-picolina (182 mg, 1,68 mmole) e 2,6-lutidina (0,42 mL, 3,36 mmole). Agitou-se a mistura reaccional resultante a 25 °C, durante 4 horas. Diluiu-se então a mistura reaccional com cloreto de metileno (25 mL) e lavou-se sucessivamente com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10 % (1 x 20 mL), com uma solução aquosa, saturada, de bicarbonato de sódio (1 x 20 mL) e água (1 x 20 mL), secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 65/35 até hexanos/acetato de etilo 4/6), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (231 mg, 61 %), sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]_{589}^{23} = -26,22^{\circ}$ ($c = 0,45$, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{25}ClN_2O_4S$ $(M+H)^+$ 449,1297, encontrado 449,1302.

Exemplo 65

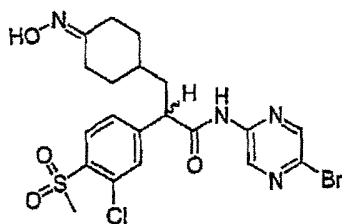
2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Tratou-se uma solução de cloridrato de hidroxilamina (19 mg, 0,27 mmole), no seio de metanol (0,5 mL) e piridina (0,5 mL), com 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 58, 80 mg, 0,18 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo, durante 2 horas, arrefeceu-se para 25 °C e concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Fez-se uma suspensão do resíduo resultante no seio de acetato de etilo (10 mL), lavou-se com água (1 x 5 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 35/65 até hexanos/acetato de etilo 1/1), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida (65 mg, 80 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₃ClN₄O₄S (M+H)⁺ 451,1202, encontrado 451,1206.

Exemplo 66

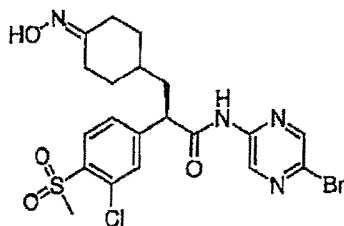
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida



Tratou-se uma solução de cloridrato de hidroxilamina (13 mg, 0,18 mmole), no seio de metanol (0,5 mL) e piridina (0,5 mL), com N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfo-nil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (preparada tal como no exemplo 59, 62 mg, 0,12 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo, durante 2 horas, arrefeceu-se para 25 °C e concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Fez-se uma suspensão do resíduo resultante no seio de acetato de etilo (10 mL), lavou-se com água (1 x 5 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 3/7 eluída até hexanos/acetato de etilo 8/2), originou a N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida (51 mg, 80 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}BrClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 529,0307, encontrado 529,0308.

Exemplo 67

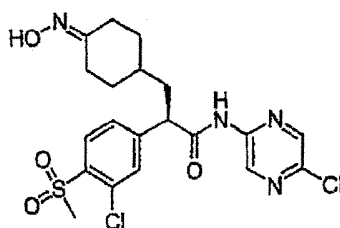
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida



Tratou-se uma solução de cloridrato de hidroxilamina (7,0 mg, 0,099 mmole), no seio de metanol (0,2 mL) e 2,6-lutidina (0,2 mL), com N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (preparada tal como no exemplo 60, 34 mg, 0,066 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 30 minutos e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Fez-se uma suspensão do resíduo resultante no seio de acetato de etilo (10 mL), lavou-se com água (1 x 5 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 65/35 até hexanos/acetato de etilo 2/3), originou a N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida (30 mg, 85,8 %) sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]^{23}_{589} = -21,43^\circ$ (c = 0,35, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}BrClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 529,0307, encontrado 529,0314.

Exemplo 68

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida

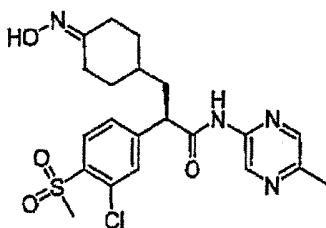


Tratou-se uma solução de cloridrato de hidroxilamina (7,0 mg, 0,099 mmole), no seio de metanol (0,2 mL) e 2,6-lutidina (0,2 mL), com 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (preparada tal como no exemplo 61, 31 mg, 0,066 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 30

minutos e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Fez-se uma suspensão do resíduo resultante no seio de acetato de etilo (10 mL), lavou-se com água (1 x 5 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12S, sílica, hexanos/acetato de etilo 13/7 até hexanos/acetato de etilo 2/3), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida (30 mg, 93,7 %), sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]^{23}_{589} = -23,24^{\circ}$ (c = 0,37, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_4S$ (M+H)⁺ 485,0812, encontrado 485,0822.

Exemplo 69

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida

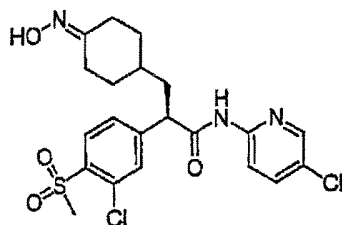


Tratou-se uma solução de cloridrato de hidroxilamina (17,0 mg, 0,24 mmole) no seio de metanol (0,5 mL) e 2,6-lutidina (0,5 mL), com 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (preparada tal como no exemplo 62, 34 mg, 0,066 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 30 minutos e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Fez-se uma suspensão do resíduo resultante no seio de acetato de etilo (10 mL), lavou-se com água (1 x 5 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica,

hexanos/acetato de etilo 65/35 até acetato de etilo), originou a 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida (75 mg, 100 %), sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]^{23}_{589} = -30,0^\circ$ (c = 0,32, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 465,1358, encontrado 465,1365.

Exemplo 70

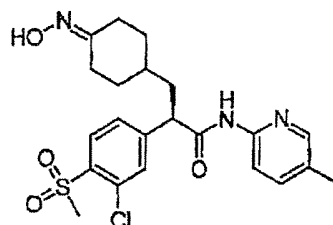
2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida



Tratou-se uma solução de cloridrato de hidroxilamina (26,0 mg, 0,36 mmole), no seio de metanol (0,7 mL) e 2,6-lutidina (0,7 mL), com 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (preparada tal como exemplo 63, 114 mg, 0,24 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 30 minutos e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Fez-se uma suspensão do resíduo resultante no seio de acetato de etilo (10 mL), lavou-se com água (1 x 5 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 65/35 até hexanos/acetato de etilo 2/8), originou 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida (105 mg, 90 %), sob a forma de um pó branco: $[\alpha]^{23}_{589} = -23,03^\circ$ (c = 0,33, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ (M+H)⁺ 484,0859, encontrado 484,0862.

Exemplo 71

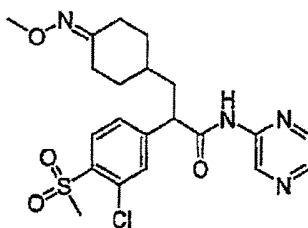
2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida



Tratou-se uma solução de cloridrato de hidroxilamina (26,0 mg, 0,36 mmole), no seio de metanol (0,7 mL) e 2,6-lutidina (0,7 mL), com 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (preparada tal como no exemplo 64, 105 mg, 0,23 mmole). Agitou-se a mistura reaccional a 25 °C, durante 30 minutos e depois concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Fez-se uma suspensão do resíduo resultante no seio de acetato de etilo (10 mL), lavou-se com água (1 x 5 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 40S, sílica, hexanos/acetato de etilo 65/35 até hexanos/acetato de etilo 2/8), originou 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida (67 mg, 63 %), sob a forma de uma espuma branca: $[\alpha]_{589}^{23} = -7,84^{\circ}$ ($c = 0,37$, clorofórmio); EI-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 464,1406, encontrado 464,1409.

Exemplo 72

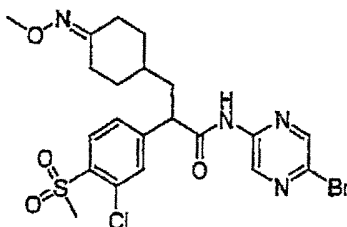
2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-metoxi-imino-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Tratou-se uma solução de cloridrato de metoxilamina (23 mg, 0,27 mmole), no seio de metanol (0,5 mL) e piridina (0,5 mL) com 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como no exemplo 58, 80 mg, 0,18 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo, durante 2 horas, arrefeceu-se para 25 °C e concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Fez-se uma suspensão do resíduo resultante no seio de acetato de etilo (10 mL), lavou-se com água (1 x 5 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 35/65), originou a 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-metoxi-imino-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida (68 mg, 81 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 465,1358, encontrado 465,1364.

Exemplo 73

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-metoxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida

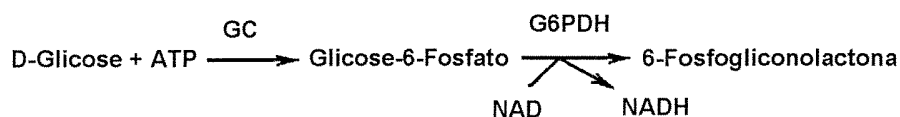


Tratou-se uma solução de cloridrato de metoxilamina (16 mg, 0,18 mmole), no seio de metanol (0,5 mL) e piridina (0,5

mL), com N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida (preparada tal como no exemplo 59, 62 mg, 0,12 mmole). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo, durante 2 horas, arrefeceu-se para 25 °C e concentrou-se *in vacuo* para eliminar o metanol. Fez-se uma suspensão do resíduo resultante no seio de acetato de etilo (10 mL), lavou-se com água (1 x 5 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia de Biotage (FLASH 12M, sílica, hexanos/acetato de etilo 7/3 eluída até hexanos/acetato de etilo 4/6), originou a N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-(4-metoxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida (51 mg, 80 %), sob a forma de uma espuma branca: EI-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₄BrClN₄O₄S (M+H)⁺ 543,0463, encontrado 543,0464.

Exemplo A da Actividade Biológica: Actividade da Glicocinase In Vitro

Ensaio da Glicocinase: Fez-se o ensaio da glicocinase (GC) por meio do acoplamento da produção de glicose-6-fosfato com a geração de NADH com glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH, 0,75-1 unidades/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) a partir de *Leuconostoc mesenteroides* como a enzima de acoplamento (esquema 2). Recombinante



Esquema 2

Fez-se a expressão de GC1 de fígado humano em *E. coli*, como uma proteína de fusão de glutathione S-transferase (GST-GC) [Liang et al, 1995] e purificou-se por cromatografia numa

coluna de afinidade de glutathiona-sefarose 4B, utilizando o processo indicado pelo fabricante (Amersham Pharmacia Biotec, Piscataway, NJ). Estudos anteriores demonstraram que as propriedades enzimáticas na GC original e de GST-GC, eram praticamente idênticas (Liang et al, 1995; Neet et al., 1990).

Realizou-se o ensaio a 25 °C, numa placa de cultura de tecido com 96 microtubos de fundo plano da Costar (Cambridge, MA) com um volume de incubação final de 120 µL. A mistura da incubação continha: tampão de HEPES 25 mM (pH, 7,1), KCl 25 mM, D-glicose 5 mM, ATP 1 mM, NAD 1,8 mM, MgCl₂ 2 mM, sorbitol-6-fosfato 1 µM, ditioneitol 1 mM, fármaco do ensaio ou DMSO 10 %, 1,8 unidades/mL de G6PDH e GC (ver a seguir). Todos os reagentes orgânicos eram >98 % puros e eram provenientes da Boehringer Mannheim com as exceções da D-glicose e do tampão de Hepes que vieram da Sigma Chemical Co, St Louis, MO. Dissolveram-se os compostos do ensaio no seio de DMSO e adicionou-se à mistura de incubação minus-GST-GC num volume de 12 µL para levar a uma concentração final de DMSO de 10 %. Fez-se a pré-incubação desta mistura numa câmara de temperatura controlada, de um espectrofotómetro de microplacas SPECTRAMax 250 (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA), durante 10 minutos, para permitir o equilíbrio da temperatura e depois a reacção iniciou-se por meio da adição de 20 µL de GST-GC.

Depois da adição da enzima, controlou-se o aumento da densidade óptica (DO) a 340 nm, durante um período de incubação de 10 minutos, ao mesmo tempo que se media a actividade da GC. Adicionou-se o suficiente de GST-GC para produzir um aumento da DO₃₄₀ de 0,08 para 0,1 unidades, durante o período de incubação de 10 minutos, nos microtubos contendo DMSO a 10 % mas sem composto de ensaio. Experiências

anteriores estabeleceram que a reacção da GC era linear ao longo deste período de tempo mesmo na presença de activadores, que produziram um aumento na actividade de GC 5 vezes maior. A actividade da GC nos microtubos de controlo foi comparada com a actividade nos microtubos contendo os activadores de GC de ensaio e calculou-se a concentração de activador que produziu um aumento de 50 % na actividade de GC, isto é, calculou-se $CS_{1,5}$. Todos os compostos de fórmula geral 1 descrita nos exemplos de síntese, tinha um $CS_{1,5}$ inferior ou igual a 30 μM .

Referências:

Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, I., Permut, M.A., Magnuson, M. e Matschinsky, F.M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309: 167-173, 1995.

Neet, K., Keenan, R.P. e Tippet, P.S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29; 770-777, 1990.

Exemplo B da Actividade Biológica: Actividade *In Vivo*

Protocolo de Rastreio do Activador de Glicocinase In Vivo

Deu-se oralmente, por alimentação forçada, a ratos C57BL/6J, activador de glicocinase (GC) a 50 mg/kg de peso do corpo, no seguimento de um período de tempo de duas horas de jejum. Fizeram as determinações da glicose no sangue cinco vezes, durante um período de estudo de seis horas após a administração da dose.

Pesaram-se os ratos ($n = 6$) e deixaram-se em jejum durante um período de duas horas antes do tratamento por via oral. Os activadores de GC foram formulados a 6,76 mg/mL num veículo de Gelucire (Etanol:Gelucire 44/14: PEG400 q.s. 4:66:30 v/p/v). Deu-se aos ratos a dose oralmente com uma formulação de 7,5 μ L por grama de peso do corpo, o que equivale a uma dose de 50 mg/kg. Imediatamente antes da dosagem, fez-se uma leitura da glicose no sangue pré-dose (momento zero) por meio de se retirar uma pequena porção da cauda do animal (~ 1 mm) e recolher 15 μ L de sangue num tubo capilar heparinizado para análise. No seguimento da administração do activador de GC, fizeram-se mais leituras da glicose no sangue às 1, 2, 4 e 6 horas após a dose a partir das pequenas feridas na cauda. Os resultados foram interpretados por comparação com os valores médios da glicose no sangue, de seis ratos tratados com veículo, com seis ratos tratados com activador de GC, durante a duração de seis horas do estudo. Os compostos são considerados activos quando eles exibem uma diminuição da glicose no sangue significativa sob o ponto de vista estatístico ($p < 0,05$), comparada com o veículo para dois momentos de ensaio consecutivos.

Exemplo Galénico A

Podem-se produzir, de uma forma convencional, comprimidos contendo os seguintes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por comprimido</u>
Composto de fórmula geral 1	10,0 - 100,0
Lactose	125,0
Amido de milho	75,0
Talco	4,0
Estearato de magnésio	1,0

Exemplo Galénico B

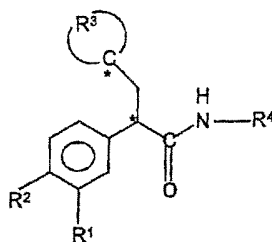
Podem-se produzir, de uma forma convencional, cápsulas contendo os seguintes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por cápsula</u>
Composto de fórmula geral 1	25,0
Lactose	150,0
Amido de milho	20,0
Talco	5,0

Lisboa, 11 de Janeiro de 2007

REINVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral:



I

Caracterizado pelo facto de os símbolos R^1 e R^2 representarem, independentemente, átomos de hidrogénio ou de halogéneo, grupos amino, hidroxiamino, ciano, nitro, alquilo inferior, grupos de fórmula geral $-OR^5$,



perfluoro-alquilo inferior, (alquil inferior)-tio, perfluoro-(alquil inferior)-tio, (alquil inferior)-sulfonilo, perfluoro-(alquil inferior)-sulfonilo, (alquil inferior)-sulfinilo ou sulfonamido; O símbolo R^3 representar um grupo alquilo não ramificado, com uma cadeia com 4-5 átomos de carbono ou um grupo heteroalquilo não ramificado, com uma cadeia de 3-4 átomos de carbono mais um átomo de oxigénio ou de enxofre em que a cadeia, em combinação com o átomo de carbono a que está ligada, forma um anel com cinco ou seis átomos no núcleo e

quando a cadeia não contém heteroátomos,

um átomo de carbono da cadeia está substituído com uma parte seleccionada no grupo que consiste em grupos hidroxil, oxo, hidroxil-imino, metoxil-imino, átomos de halogéneo, grupos metoxil e acetoxil ou

um átomo de carbono da cadeia está duplamente substituído com um grupo hidroxí e um grupo alquilo inferior ou está duplamente substituído com átomos de halogéneo

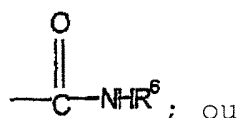
quando a cadeia contém um átomo de O como heteroátomo,

a cadeia está insubstituída e

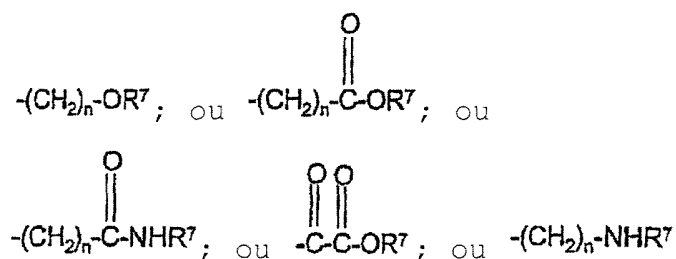
quando a cadeia contém um átomo de S como heteroátomo,

a cadeia está insubstituída ou o heteroátomo de S da cadeia está substituído por um grupo oxo;

o símbolo R^4 representar um grupo de fórmula geral



um anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo, insubstituído ou mono-substituído, ligado por um átomo de carbono do anel ao grupo amina indicado, anel heteroaromático esse com cinco ou seis átomos no núcleo, que contém de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de enxofre, oxigénio ou azoto, sendo um dos heteroátomos de azoto, o que está adjacente ao referido átomo de carbono do anel de ligação; sendo o referido anel heteroaromático, mono-substituído na posição do átomo de carbono do anel, que não está adjacente ao referido átomo de carbono de ligação, com um substituinte seleccionado no grupo que consiste em grupos alquilo inferior, átomos de halogéneo, grupos nitro, ciano, perfluoro-alquilo inferior, amido-óxima, ou grupos de fórmula geral



o símbolo n representar 0, 1, 2, 3 ou 4;

o símbolo R⁵ representar um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior ou perfluoro-alquilo inferior; o símbolo R⁶ representar um grupo alquilo inferior; e o símbolo R⁷ representar um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior;

* indica um átomo de carbono que é assimétrico em todos ou na maior parte dos compostos de fórmula geral I;

e em que "inferior", significa 1 a 7 átomos de carbono;

ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de os símbolos R¹ e R² representarem, independentemente, átomos de hidrogénio ou de halogéneo, grupos perfluoro-alquilo inferior ou (alquil inferior)-sulfonilo.
3. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 2, caracterizado pelo facto de o símbolo R¹ representar um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo perfluoro-alquilo inferior.

4. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de o símbolo R^2 representar um átomo de halogéneo ou um grupo (alquil inferior)-sulfonilo.
5. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de a combinação do grupo representado pelo símbolo R^3 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R^3 está ligado, representarem um grupo tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidro-tiopiranilo ou cicloalquilo e estar eventualmente, substituído como definido na reivindicação 1.
6. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo facto de a combinação do símbolo R^3 e do átomo de carbono ao qual o símbolo R^3 está ligado, representar um grupo tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidro-tiopiranilo, ciclopentilo, 2-hidroxi-ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, 4-hidroxi-ciclopentilo, 2-oxo-ciclopentilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclopentilo, 2-hidroxi-imino-ciclopentilo, 3-hidroxi-imino-ciclopentilo, 4-hidroxi-imino-ciclopentilo, 2-metoxi-imino-ciclopentilo, 3-metoxi-imino-ciclopentilo, 4-metoxi-imino-ciclopentilo, 2-fluorociclopentilo, 3-metoxi-ciclopentilo, 3-acetoxi-ciclopentilo, 2,2-difluoro-ciclopentilo, 3,3-difluoro-ciclopentilo ou 3-hidroxi-3-metil-ciclopentilo.
7. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo facto de o símbolo R^4 representar um grupo de fórmula geral $-C(O)NHR^6$ ou um anel heteroaromático, com cinco ou seis átomos no núcleo, insubstituído ou mono-substituído, ligado por um átomo de carbono do anel ao grupo amino indicado, anel

heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo esse, que contém um ou dois heteroátomos, seleccionados entre átomos de enxofre e de azoto, sendo que um dos heteroátomos de azoto está adjacente ao átomo de carbono do anel de ligação; sendo que o referido anel heteroaromático mono-substituído, está mono-substituído numa posição do átomo de carbono do anel que não está adjacente ao referido átomo de carbono de ligação, com um substituinte seleccionado no grupo que consiste em grupos alquilo inferior, átomos de halogéneo, grupos ciano, amido-óxima ou grupos de fórmula geral $-(CH_2)_n-OR^7$ ou $-(CH_2)_n-C(O)R^7$.

8. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo facto de o símbolo R^4 representar um grupo tiazolilo, pirazinilo ou piridinilo, eventualmente, mono-substituído numa posição nos átomos de carbono do anel que não seja adjacente ao referido átomo de carbono de ligação, com um substituinte seleccionado no grupo que consiste em grupos metilo, átomos de cloro ou de bromo, grupos ciano, amido-óxima ou grupos de fórmula geral $-(CH_2)_n-OR^7$ e $-(CH_2)_n-C(O)R^7$.
9. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo facto de o símbolo R^5 representar um átomo de hidrogénio, um grupo metilo ou trifluorometilo.
10. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo facto de o símbolo R^6 representar um grupo metilo.

11. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo facto de o símbolo R^7 representar um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo.
12. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo facto de o símbolo n representar 0 ou 1.
13. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste em:

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2-il)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-ureia,

1-[2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-ureia,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-(2-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

3-(3-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metano-sulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

Éster 3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-ciclopentilo,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

2-(4-Metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,

Éster metílico do ácido 6-[2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico,

Ácido 6-[2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico,

N-(5-Hidroximetil-piridin-2-il)-2-(4-metil-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-2(R)-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-furan-3-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(2-metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2-(4-Metano-sulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-piran-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxicarbami-midoil)-pirazin-2-il]-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetra-hidro-tiopiran-3(3(R)-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(1-oxo-hexa-hidro-1 λ^4 -tiopiran-3(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfo-
nil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pira-
zin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-pira-
zin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pira-
zin-2-il)-3-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-
ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-
fenil)-3-4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfo-
nil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pira-
zin-2-il)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-
ciclo-hexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-metoxi-imino-
ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-
fenil)-3-(4-metoxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

14. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste em:

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-3-(tetra-hidro-piran-4-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-imino-ciclo-hexil)-propionamida,

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

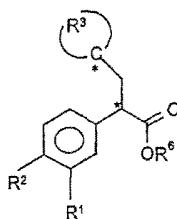
15. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo facto de ser 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida.

16. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 15 e um

veículo e/ou um adjuvante aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

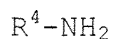
17. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo facto de compreender a combinação de um composto de fórmula geral I, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 15, com um veículo e/ou um adjuvante aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.
18. Compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 15, caracterizados pelo facto de utilizarem como uma substância terapêutica activa.
19. Compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 15, caracterizados pelo facto de se destinarem ao tratamento ou à profilaxia da diabetes do tipo II.
20. Utilização de um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo facto de se destinar à preparação de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia da diabetes do tipo II.
21. Processo para a preparação de um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo facto de compreender:

a) a reacção de um composto de fórmula geral VIII

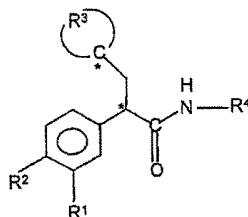


em que os símbolos R^1 , R^2 , R^3 e R^6 têm os significados definidos na reivindicação 1;

com um composto de fórmula geral X

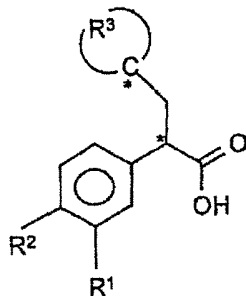


para produzir um composto de fórmula geral I



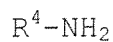
em que os símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e $*$ têm os significados definidos na reivindicação 1;

b) a reacção de um composto de fórmula geral IX

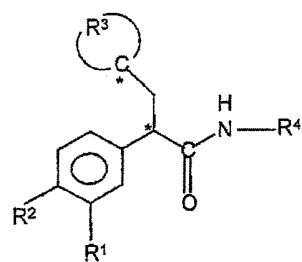


em que os símbolos R^1 , R^2 e R^3 têm os significados definidos na reivindicação 1;

com um composto de fórmula geral X



para produzir um composto de fórmula geral I



em que os símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e * têm os significados definidos na reivindicação 1.

Lisboa, 11 de Janeiro de 2007