

(11) Número de Publicação: **PT 2275414 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 277/20 (2015.01) **A61K 31/415** (2015.01)
A61K 31/4155 (2015.01) **A61K 31/42**
(2015.01)
A61K 31/426 (2015.01) **A61K 31/428** (2015.01)
A61K 31/433 (2015.01) **A61K 31/437** (2015.01)
A61K 31/44 (2015.01) **A61K 31/454** (2015.01)
A61K 31/496 (2015.01) **A61K 31/4965**
(2015.01)
A61K 31/497 (2015.01) **A61K 31/5377**
(2015.01)
A61P 3/10 (2015.01) **A61P 43/00** (2015.01)
C07D 213/75 (2015.01) **C07D 231/38** (2015.01)
C07D 241/20 (2015.01) **C07D 261/14** (2015.01)
C07D 277/44 (2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2009.04.27**

(30) Prioridade(s): **2008.04.28 JP 2008116995**
2008.06.24 JP 2008164502

(43) Data de publicação do pedido: **2011.01.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.06.10**
176/2015

(73) Titular(es):

TEIJIN PHARMA LIMITED
2-1, KASUMIGASEKI 3-CHOME CHIYODA-KU
TOKYO 100-0013 JP
KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. JP

(72) Inventor(es):

YASUMICHI FUKUDA JP
YOSHIKAZU ASAHINA JP
MASANORI TAKADOI JP
MASANORI TAKADOI JP

(74) Mandatário:

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

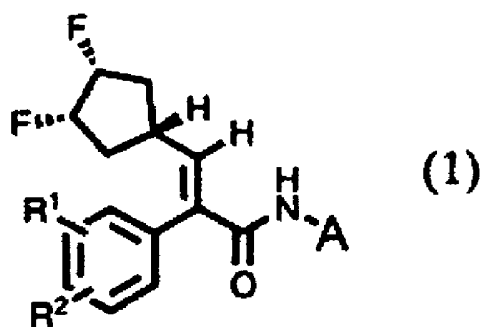
(54) Epígrafe: **DERIVADO DE AMIDA DO ÁCIDO CICLOPENTACRÍLICO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJETO UM COMPOSTO COM ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICÉMICA QUE É ÚTIL PARA O TRATAMENTO OU A PREVENÇÃO DE DIABETES, OBESIDADE E OUTRAS DOENÇAS. ESPECIFICAMENTE, A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJETO UM COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA GERAL (I) [EM QUE R1 E R2 REPRESENTAM, INDEPENDENTEMENTE, UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO, UM ÁTOMO DE HALOGÉNEO, UM GRUPO AMINO, UM GRUPO HIDROXI, UM GRUPO HIDROXIAMINO, UM GRUPO NITRO, UM GRUPO CIANO, UM GRUPO SULFAMOÍLO, UM GRUPO ALQUILO C1-C6, UM GRUPO ALCOXI C1-C6, UM GRUPO (ALQUIL C1-C6)-SULFANILO, UM GRUPO (ALQUIL C1-C6)-SULFINILO, UM GRUPO (ALQUIL C1-C6)-SULFONILO OU UM GRUPO (ALCOXI C1-C6)-(ALQUIL C1-C6)SULFONILO; E A REPRESENTA UM GRUPO HETEROARILO QUE PODE TER UM SUBSTITUINTE] OU UM SEU SAL ACEITÁVEL SOB O PONTO DE VISTA FARMACÊUTICO.

RESUMO

DERIVADO DE AMIDA DO ÁCIDO CICLOPENTACRÍLICO



A presente invenção tem por objeto um composto com atividade anti-hiperglicêmica que é útil para o tratamento ou a prevenção de diabetes, obesidade e outras doenças. Especificamente, a presente invenção tem por objeto um composto representado pela fórmula geral (I) [em que R^1 e R^2 representam, independentemente, um átomo de hidrogênio, um átomo de halogéneo, um grupo amino, um grupo hidroxil, um grupo hidroxiamino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo sulfamóilo, um grupo alquilo C_1-C_6 , um grupo alcoxi C_1-C_6 , um grupo (alquil C_1-C_6)-sulfanilo, um grupo (alquil C_1-C_6)-sulfinilo, um grupo (alquil C_1-C_6)-sulfonilo ou um grupo (alcoxi C_1-C_6)-(alquil C_1-C_6)sulfonilo; e A representa um grupo heteroarilo que pode ter um substituinte] ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

DESCRIÇÃO

DERIVADO DE AMIDA DO ÁCIDO CICLOPENTACRÍLICO

DOMÍNIO TÉCNICO

A presente invenção tem por objeto um ativador de glicocinase (que pode ser abreviada como GC). A presente invenção também tem por objeto uma composição farmacêutica para o tratamento ou a prevenção de diabetes, obesidade e similares, que contém, como princípio ativo, o ativador de GC.

TÉCNICA ANTERIOR

De acordo com um inquérito feito a doentes, realizado pelo Ministério da Saúde, do Trabalho e do Bem-Estar do Japão, em Heisei 14 (2002), o número total de doentes com diabetes no Japão é de 2,28 milhões. Além disso, de acordo com um inquérito feito a doentes, realizado no mesmo ano, o número total de pessoas de que "se suspeita fortemente que tenham diabetes" e pessoas nas quais "a possibilidade de terem diabetes não pode ser negada" tem aumentado para 16,20 milhões e este aumento tem sido percebido como um problema.

Dado que a capacidade de segregar insulina é baixa nos japoneses, devido a fatores genéticos, o mercado interno japonês é caracterizado pela deficiência da secreção de insulina. Contudo, devido à ocidentalização dos hábitos dietéticos japoneses, o número de doentes com resistência à insulina tem vindo gradualmente a aumentar nos últimos anos. De acordo com isto, há uma procura de fármacos que se

espera que sejam eficazes tanto para a deficiência de secreção de insulina como para a resistência à insulina.

A glicocinase (GC), que catalisa a fosforilação de glicose, funciona como um sensor de glicose no corpo e aumenta a utilização de glicose no fígado e a secreção de insulina num estado de glicose elevada. Nos doentes com diabetes, a homeostase da concentração de glicose no corpo não se mantém num estado normal. Por isso, por meio da ativação de GC, a secreção de insulina no pâncreas, que depende da concentração de glicose, está facilitada. Assim, a ativação da GC aumenta a utilização de glicose e suprime a produção de glicose. Esta dupla ação reduz o nível de glicose no sangue (documentos 1 a 3 fora das patentes). Por isso, é desejável providenciar ativadores de GC, úteis como fármacos para a diabetes que são eficazes tanto para a deficiência de secreção de insulina (ação no pâncreas), como para a resistência à insulina (ação no fígado).

Vários compostos de amidas são conhecidos como ativadores de GC. Exemplos desses compostos de amida incluem: propionamidas de arilo e cicloalquilo (documento 1 das patentes); propionamidas trans-olefínicas N-heteroaromáticas, duplamente substituídas nas posições 2 e 3 ou propionamidas de ureido (documento 2 das patentes); amidas heteroaromáticas de alcinilo e fenilo (documento 3 das patentes); hidantoínas (documento 4 das patentes); fenilacetamidas substituídas (documento 5 das patentes); fenil-amidas substituídas com para-alquilo, arilo, cicloheteroalquilo ou heteroaril-amino (carbonilo ou sulfonilo) (documento 6 das patentes); acetamidas de benzeno substituídas com alfa-acilo e alfa-heteroátomos (documento 7 das patentes); tetrazolil-fenil-acetamidas (documento 9 das patentes); fenilacetamidas com um cicloalcano com um

único átomo de carbono substituído ou um heterociclo (documento 10 das patentes); e outros compostos de amida (documentos de patentes 11 a 21). Contudo, estes documentos de patentes não descrevem compostos de acrilamida em que dois átomos de flúor estão ligados a diferentes átomos de carbono de um grupo ciclopentilo.

DOCUMENTOS DA TÉCNICA ANTERIOR

DOCUMENTOS DE PATENTES

[Documento 1 de patentes]
Folheto da WO2004/05829
[Documento 2 de patentes]
Folheto da WO2001/04421
[Documento 3 de patentes]
Folheto da WO2001/08346
[Documento 4 de patentes]
Folheto da WO2001/083478
[Documento 5 de patentes]
Folheto da WO2001/085706
[Documento 6 de patentes]
Folheto da WO2001/085707
[Documento 7 de patentes]
Folheto da WO2002/00820
[Documento 8 de patentes]
Folheto da WO2002/014312
[Documento 9 de patentes]
Folheto da WO2002/046173
[Documento 10 de patentes]
Folheto da WO2003/095438
[Documento 11 de patentes]
WO2004/052869
[Documento 12 de patentes]

WO2004/07203

[Documento 13 de patentes]

WO2004/072066

[Documento 14 de patentes]

Folheto da WO2005/103021

[Documento 15 de patentes]

Folheto da WO2006/016174

[Documento 16 de patentes]

Folheto da WO2006/016178

[Documento 17 de patentes]

Folheto da WO2006/016194

[Documento 18 de patentes]

Folheto da WO2006/059163

[Documento 19 de patentes]

patente norte-americana No. 6 911 545

[Documento 20 de patentes]

Folheto da WO2007/026761

[Documento 21 de patentes]

Folheto da WO2008/012227

DOCUMENTOS NÃO PERTENCENTES A PATENTES

[Documento 1 não pertencente a patentes] Diabetes 45,
223-241 (1996)

[Documento 2 não pertencente a patentes] Diabetes 41,
792-806 (1992)

[Documento 3 não pertencente a patentes] FASEB J.10,
1213-1218 (1996)

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA PRESENTE INVENÇÃO

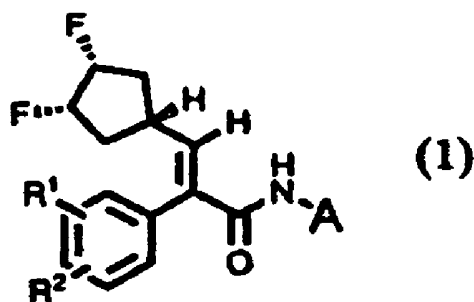
Constitui um objeto da presente invenção providenciar compostos com um excelente efeito de ativação de GC ou um excelente efeito hipoglicêmico, para fazer uso dos compostos para o tratamento ou a prevenção de diabetes, obesidade e similares.

MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

Os requerentes realizaram estudos aprofundados para resolver os problemas anteriores e verificaram que, entre os compostos de acrilamida, com um grupo 3,4-difluorociclopentilo na posição 3, os compostos com estruturas específicas sob o ponto de vista estereoquímico têm excelentes efeitos hipoglicêmicos e de ativação de GC. Assim se completou a presente invenção.

De acordo com isto, a presente invenção tem por objeto o seguinte:

- (1) Um composto representado pela fórmula geral (1) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico:



em que R^1 e R^2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo amina, um grupo hidroxilo, um grupo hidroxiamino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo sulfamoílo, um grupo alquilo C_1 a C_6 , um grupo alcoxi C_1 a C_6 , um grupo (alquil C_1 a C_6)sulfanilo, um grupo (alquil C_1 a C_6)sulfinilo, um grupo (alquil C_1 a C_6)sulfonilo ou um grupo (alcoxi C_1 a C_6)-(alquil C_1 a C_6)sulfonilo e A representa um grupo heteroarilo substituído ou insubstituído.

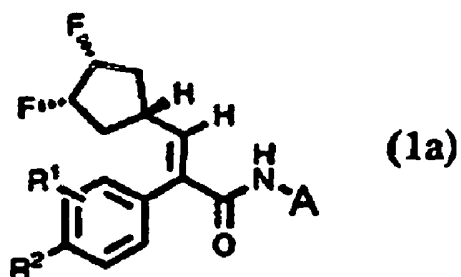
(2) O composto de acordo com (1) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que R^1 e R^2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo (alquil C_1 a C_6)sulfonilo.

(3) O composto de acordo com (1) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que R^1 representa um átomo de hidrogénio e R^2 representa um grupo (alquil C_1 a C_6)sulfonilo.

(4) O composto de acordo com (1) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que R^1 representa um átomo de hidrogénio e R^2 representa um grupo ciclopropilsulfonilo.

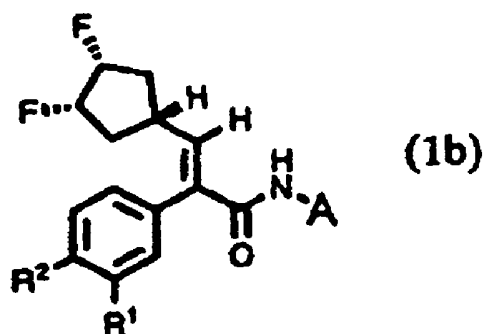
(5) O composto de acordo com (1) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que R^1 representa um átomo de hidrogénio e R^2 representa um grupo metilsulfonilo.

(6) O composto de acordo com um qualquer de (1) a (5) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que o composto é representado pela fórmula geral (1a):



em que R^1 , R^2 e A têm os significados definidos em (1).

(7) O composto de acordo com um qualquer de (1) a (5) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que o composto é representado pela fórmula geral (1b):



em que R^1 , R^2 e A têm os significados definidos em (1).

(8) O composto de acordo com um qualquer de (1) a (7) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que A representa um grupo heteroarilo insubstituído ou um grupo heteroarilo que está mono-substituído com um átomo de halogéneo, um grupo alquilo C_1 a C_6 eventualmente substituído com um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxilo, um grupo alcoxi C_1 a C_6 eventualmente substituído com um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxilo, um grupo nitro, um grupo ciano ou um grupo representado pela fórmula $-(O)_p(CH_2)_mC(O)OR^3$ em que R^3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1 a C_6 , m representa um número inteiro de 0 a 2 e p representa 0 ou 1.

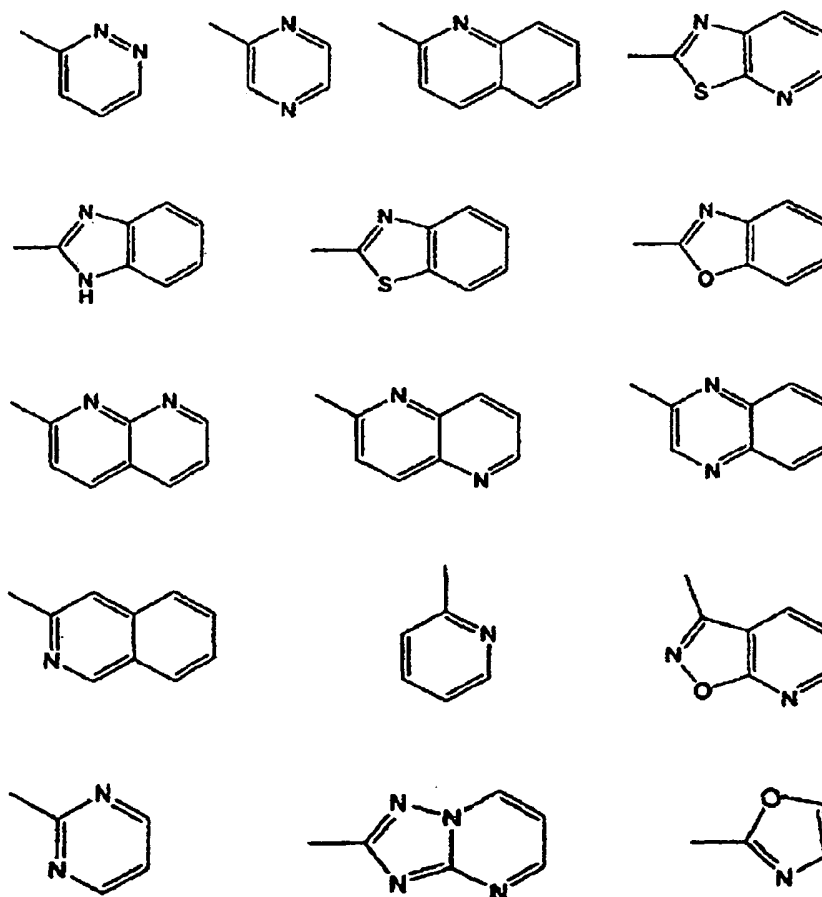
(9) O composto de acordo com um qualquer de (1) a (7) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que A representa um grupo heteroarilo que está mono-substituído com um grupo (alquil C₁ a C₆)sulfanilo que está eventualmente substituído com um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxilo.

(10) O composto de acordo com um qualquer de (8) a (9) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que A representa um anel hétero-aromático com cinco ou seis átomos no núcleo, insubstituído ou mono-substituído, contendo o anel heteroaromático 1 a 3 heteroátomos selecionados entre um átomo de enxofre, um átomo de oxigénio e um átomo de azoto, um dos quais é um átomo de azoto adjacente a um átomo de ligação do anel.

(11) O composto de acordo com um qualquer de (8) a (9) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que A representa um composto heterocíclico fundido, insubstituído ou mono-substituído com um anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo, contendo o anel heteroaromático 1 a 3 heteroátomos selecionados entre um átomo de enxofre, um átomo de oxigénio e um átomo de azoto, sendo um dos heteroátomos um átomo de azoto adjacente a um átomo de ligação do anel.

(12) O composto de acordo com um qualquer de (8) a (9) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que A representa um anel hétero-aromático insubstituído ou substituído selecionado entre os seguinte anéis:





(13) O composto de acordo com (1) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, selecionado no grupo que consiste em (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopeptil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-fluorotiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (E)-N-(5-clorotiazol-2-il)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-N-(4-metiltiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-N-(5-metiltiazol-2-il)acrilamida, (+)-(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-acrilamida, (-)-(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-

il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (+)-(E)-3-
 [(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(1,2-di-
 hidroxietil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-
 acrilamida, (-)-(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-N-[4-(1,2-dihidroxietil)tiazol-2-il]-2-(4-
 (metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-N-[4-terc-butyl-
 tiazol-2-il]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-
 (4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-
 3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-
 {4-[2-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)etil)tiazol-2-il]-
 acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-
 N-[4-(2-hidroxietil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)-
 fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-
 ciclopentil]-N-[5-(N,N-dimetilsulfamoil)tiazol-2-il]-2-
 (4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α ,
 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(4-metilpiperazino-1-
 ilsulfonil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-
 acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-
 2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-
 acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-
 2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-
 5-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-N-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(4-(metil-
 sulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-di-
 fluorociclopentil]-N-(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-
 (4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α ,
 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)-
 fenil)-N-(p-iridin-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α ,
 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-
 2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-N-(5-cloro-
 piridin-2-il)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-
 2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α ,
 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)-
 fenil)-N-[5-(metiltio)piridin-2-il]acrilamida, (E)-N-

pentil]-N-{5-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-di-oxolan-4-il]-
 pirazin-2-il}-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida,
 (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-pentil]-N-(5-
 [(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-pirazin-2-il)-2-
 (4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(3 α , 3 α ,
 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(2R)-1,2-di-hidroxi-
 etil]pirazin-2-il}-2-(4-(metilsul-fonil)fenil)-acril-
 amida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-di-fluorociclopentil]-N-
 {5-[(2S)-1,2-di-hidroxi-etil]-pirazin-2-il}-2-(4-(metil-
 sulfonil)fenil)acrilamida, 5-{(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-
 difluorociclopentil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)]acril-
 amida}pirazin-2-ilfosfonato de dietilo, (5-{(E)-3-[(1 α ,
 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-pentil-2-(4-(metilsulfonil)-
 fenil)]acrilamida}pirazin-2-il)metilfosfonato de di-
 etilo, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-
 [1-metil-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-
 acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-N-[1-etil-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metil-
 sulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-di-
 fluorociclopentil]-N-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-
 il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α ,
 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-fluoroetil)-
 1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)-fenil)acrilamida,
 (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-ciclopentil]-2-(4-
 (metilsulfonil)fenil)-N-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-
 pirazol-3-il]acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-
 difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-
 il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α ,
 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroxi-2-
 metilpropil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metil-
 sulfonil)fenil)-acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-di-
 fluorociclopentil]-N-(1-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-di-
 oxolan-4-il]metil}-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(metil-
 sulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-di-

fluorociclopentil]-N-(1-[(4S)-2,2-dimetil],3-dioxolan-4-il]metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(metilsulfonil)-fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{1-[(2R)-2,3-di-hidroxipropil]-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{1-[(2S)-2,3-di-hidroxipropil]-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(isoxazol-3-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[6-(difluorometoxi)-benzo[d]tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoxi)tiazol[5,4-b]piridin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida e (E)-2-(2-[(R)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]tiazol[5,4-b]piridin-2-iloxi]-acetato de etilo.

(14) O composto de acordo com (1) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, selecionado no grupo que consiste em (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 9 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-fluorotiazol-2-il)acrilamida, (E)-N-(5-bromotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(4-metiltiazol-2-il)-acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metiltiazol-2-il)acrilamida, (+)-(E)-2-(4-(ciclopropil-

sulfonil) fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-il]acrilamida, (-)-(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-il]acrilamida, (E)-N-(4-tert-butiltiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)tiazol-2-il]acrilamida, 3-{2-[(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]tiazol-4-il]-propionato de metilo, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(piridin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(metiltio)piridin-2-il]acrilamida, (E)-N-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(N,N-dimetilsulfamoil)piridin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-

[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(pirazin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-
 [(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metilpirazin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-etilpirazin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metoxipirazin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(metiltio)pirazin-2-il]-acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metiletoksi)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoksi)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(3-metoxipropoxi)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-etoxietoksi)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[2-(metiltio)etoxilpirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[2-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)etoxilpirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-(hidroxietoksi)pirazin-2-il)-acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-

ciclopentil]-N-{5-[(2R)-1,2-di-hidroxietil]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(2S)-1,2-dihidroxietil]pirazin-2-il}acrilamida, 5-{(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}pirazin-2-il-fosfonato de dietilo, (5-{(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}pirazin-2-il-metilfosfonato de dietilo, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(2-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroxietil)-2-metilpropil]-1H-pirazol-3-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1H-pirazol-3-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1H-pirazol-3-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-1H-pirazol-3-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-1H-pirazol-3-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(isoxazol-3-il)acril-

amida, (E)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[6-difluorometoxi]benzo[d]tiazol-2-il]-acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)acrilamida, 2-{(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}benzo[d]tiazol-6-carboxilato de 1-metiletilo, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(tiazol[5,4-b]piridin-2-il)acrilamida, (E)-N-(5-butoxitiazol[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoxi)tiazol[5,4-b]piridin-2-il]acrilamida e 2-{2-[(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]tiazol[5,4-b]piridin-5-iloxi)acetato de etilo.

(15) O composto de acordo com (1) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, selecionado no grupo que consiste em (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(5-metilpirazin-2-il)acrilamida e (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilamida.

(16) O composto de acordo com (1) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

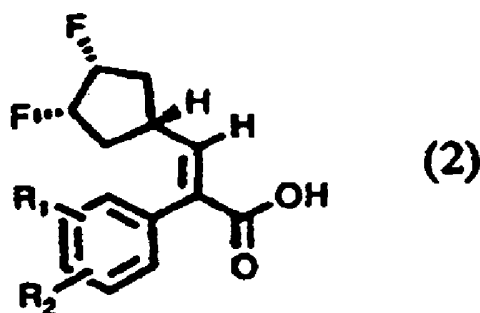
selecionado no grupo que consiste em (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietil-sulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietil-sulfonil)fenil]-N-(5-metilpirazin-2-il)acrilamida e (E)-3-[1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilamida.

(17) Um composto de acordo com um qualquer de (1) a (16) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, para ser utilizado no tratamento ou na prevenção de diabetes.

(18) Utilização de um composto de acordo com um qualquer de (1) a (16) ou de um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, para o fabrico de um produto farmacêutico para o tratamento ou a prevenção de diabetes.

(19) Composição farmacêutica contendo um composto de acordo com um qualquer de (1) a (16) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

(20) Um composto representado pela fórmula geral (2):



em que R¹ e R² representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo amino, um grupo hidroxilo, um grupo hidroxiamino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo sulfamoílo, um

grupo alquilo C₁ a C₆, um grupo alcoxi C₁ a C₆, um grupo (alquil C₁ a C₆)sulfanilo, um grupo (alquil C₁ a C₆)sulfinilo, um grupo (alquil C₁ a C₆)sulfonilo ou um grupo (alcoxi C₁ a C₆)-(alquil C₁ a C₆)sulfonilo.

(21) O composto de acordo com (20), em que R¹ representa um átomo de hidrogénio e R² representa um grupo ciclopropilsulfonilo.

(22) O composto de acordo com (20), em que R¹ representa um átomo de hidrogénio e R² representa um grupo metilsulfonilo.

VANTAGENS DA PRESENTE INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, providenciam-se compostos com um excelente efeito de ativação de GC ou um excelente efeito hipoglicémico e poucos efeitos secundários (tal como o prolongamento do intervalo de Q-T) (relativamente à supressão atual de ERGh) e hipoglicémia induzida por insulina) e, por isso, são excelentes produtos farmacêuticos para o tratamento ou a prevenção de diabetes, obesidade e similares.

MELHOR PRÁTICA PARA A REALIZAÇÃO DA PRESENTE INVENÇÃO

O termo "átomo de halogéneo" refere-se a um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo.

A expressão "grupo alquilo C₁ a C₆" é um grupo alquilo linear ou ramificado com 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo alquilo cíclico com 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos do grupo alquilo C₁ a C₆ incluem um grupo metilo, um grupo etilo, um grupo propilo, um grupo isopropilo, um grupo

butilo, um grupo isobutilo, um grupo sec-butilo, um grupo terc-butilo, um grupo ciclopropilo e um grupo ciclobutilo.

A expressão "grupo alcoxi C₁ a C₆" é um grupo alquilo linear ou ramificado com 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo alcoxi cíclico com 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos do grupo alcoxi C₁ a C₆ incluem um grupo metoxi, um grupo etoxi, um grupo propoxi, um grupo isopropoxi, um grupo butoxi, um grupo isobutoxi, um grupo sec-butoxi, um grupo terc-butoxi, um grupo ciclopropoxi e um grupo ciclobutoxi.

A expressão "grupo (alquil C₁ a C₆)sulfanilo" é um grupo alquilsulfanilo linear ou ramificado com 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo alquilsulfanilo cíclico com 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos do grupo (alquil C₁ a C₆)sulfanilo incluem um grupo metilsulfanilo, um grupo etilsulfanilo, um grupo propilsulfanilo, um grupo isopropilsulfanilo, um grupo butilsulfanilo, um grupo isobutilsulfanilo, um grupo sec-butilsulfanilo, um grupo terc-butilsulfanilo, um grupo ciclopropilsulfanilo e um grupo ciclobutilsulfanilo.

A expressão "grupo (alquil C₁ a C₆)sulfinilo" é um grupo alquilsulfinilo linear ou ramificado com 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo alquilsulfinilo cíclico com 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos do grupo (alquil C₁ a C₆)sulfinilo incluem um grupo metilsulfinilo, um grupo etilsulfinilo, um grupo propilsulfinilo, um grupo isopropilsulfinilo, um grupo butilsulfinilo, um grupo isobutilsulfinilo, um grupo sec-butilsulfinilo, um grupo terc-butilsulfinilo, um grupo ciclopropilsulfinilo e um grupo ciclobutilsulfinilo.

A expressão "grupo (alquil C₁ a C₆)sulfonilo" é um grupo alquilsulfonilo linear ou ramificado com 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo alquilsulfonilo cíclico com 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos do grupo (alquil C₁ a C₆)-sulfonilo incluem um grupo metilsulfonilo, um grupo etilsulfonilo, um grupo propilsulfonilo, um grupo isopropilsulfonilo, um grupo butilsulfonilo, um grupo isobutilsulfonilo, um grupo sec-butilsulfonilo, um grupo terc-butilsulfonilo, um grupo ciclopropilsulfonilo, um grupo ciclobutilsulfonilo e um grupo ciclopentilsulfonilo.

A expressão "grupo (alcoxi C₁ a C₆)-(alquil C₁ a C₆)sulfonilo" é um grupo alquilsulfonilo linear ou ramificado com 1 a 6 átomos de carbono que está substituído com um grupo alcoxi linear ou ramificado com 1 a 6 átomos de carbono ou com um grupo alcoxi cíclico com 3 a 6 átomos de carbono. Os seus exemplos incluem um grupo metoximetilsulfonilo, um grupo metoxietilsulfonilo, um grupo metoxipropilsulfonilo, um grupo isopropoximetilsulfonilo e um grupo ciclopropoxi-metilsulfonilo.

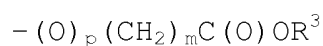
A expressão "grupo heteroarilo" é um anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo contendo 1 a 3 heteroátomos selecionados entre átomos de enxofre, átomos de oxigénio e átomos de azoto, como átomo constituinte do anel e o anel heteroaromático pode eventualmente formar um anel fundido com um anel de benzeno ou um anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo. Exemplos preferidos do grupo heteroarilo incluem um grupo em que o anel heteroaromático contém 1 a 3 heteroátomos selecionados entre átomos de enxofre, átomos de oxigénio e átomos de azoto e em que um dos heteroátomos é um átomo de azoto adjacente a um átomo de ligação ao anel. O átomo de ligação ao anel é um átomo no anel que

está envolvido na ligação ao átomo de azoto no grupo amida e prefere-se um átomo de carbono como o átomo de ligação ao anel.

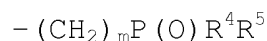
Exemplos preferidos do grupo heteroarilo incluem um grupo tiazolilo, um grupo tiadiazolilo, um grupo pirazolilo, um grupo piridilo, um grupo pirazinilo, um grupo pirimidinilo, um grupo piridazinilo, um grupo oxazolilo, um grupo isoxazolilo, um grupo imidazolilo, um grupo triazinilo, um grupo benzotiazolilo, um grupo benzoxazolilo, um grupo benzimidazolilo, um grupo piridotiazolilo e um grupo quinolinilo. Mais preferencialmente, o grupo heteroarilo é um grupo tiazolilo, um grupo pirazolilo, um grupo pirazinilo, um grupo piridilo, um grupo tiazol[5,4-b]piridinilo, um grupo tiadiazolilo ou um grupo piridotiazolilo.

Preferencialmente, o "grupo heteroarilo substituído ou insubstituído" em A é um grupo heteroarilo insubstituído ou mono-substituído. Exemplos do substituinte incluem: átomos de halogéneo; grupos alquilo C_1 a C_6 eventualmente substituídos com um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxilo (tal como um grupo metilo, um grupo terc-butilo, um grupo ciclopropilo, um grupo fluoroetilo, um grupo difluorometilo e um grupo 1,2-di-hidroxietilo); grupos alcoxi C_1 a C_6 eventualmente substituídos com um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxilo; grupos (alcoxi C_1 a C_3)-alcoxi C_1 a C_3 ; grupos (alcoxi C_1 a C_3)-carbonil-alcoxi C_1 a C_3 ; grupos (alcoxi C_1 a C_3)-carbonilo-(alquil C_1 a C_6)sulfanilo; grupos (alquil C_1 a C_3)sulfanilo; grupos (aminoalquilo C_1 a C_6)sulfanilo eventualmente substituído com um grupo alquilo C_1 a C_3 ; grupos (alquil C_1 a C_6)-sulfanilo-(alcoxi C_1 a C_6); grupos arilo (tal como um grupo fenilo), grupos heteroarilo; grupos heterocíclicos

alifáticos eventualmente substituídos com um grupo alquilo C₁ a C₆ (tal como um grupo morfolino e um grupo dioxolilo); grupos heterociclicarbonilo alifáticos; grupos heterociclicilsulfonilo alifáticos; grupos heterociclicil-alquilo C₁ a C₃ alifáticos; grupos heterociclicil-alcoxi C₁ a C₃ alifáticos; grupos heterocicliciloxi-alcoxi C₁ a C₃ alifáticos; grupos amino-sulfonilo eventualmente substituídos com um grupo alquilo C₁ a C₃; grupos hidroxil-(alquil C₁ a C₆)sulfanilo; um grupo nitro; um grupo ciano; grupos representados pela fórmula



(em que R³ representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C₁ a C₆ ou um grupo (alcoxi C₁ a C₃)-alquilo C₁ a C₃, m representa um número inteiro de 0 a 2, e p representa 0 ou 1); e grupos representados pela fórmula



(em que R⁴ e R⁵ representam, cada um, independentemente, um grupo hidroxilo, um grupo alquilo C₁ a C₃ ou um grupo alcoxi C₁ a C₃ e m representa um número inteiro de 0 a 2).

Exemplos do sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico incluem sais de ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico e ácido tartárico.

Exemplos específicos do composto de acordo com a presente invenção incluem os compostos que se seguem e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-fluorotiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-N-(5-clorotiazol-2-il)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(4-metiltiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(5-metiltiazol-2-il)acrilamida, (+)-(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (-)-(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida, (+)-(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(4-(1,2-dihidroxietil)tiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (-)-(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(1,2-dihidroxietil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-N-[4-tert-butiltiazol-2-il]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]tiazol-2-il}acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2-hidroxietil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(N,N-dimetilsulfamoil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(4-metilpiperazine-1-ilsulfonil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-

difluorociclopentil]-N-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(piridin-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-N-(5-cloropiridin-2-il)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-[5-(metiltio)piridin-2-il]-acrilamida, (E)-N-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(N,N-dimetilsulfamoil)piridin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(pirazin-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metilpirazin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-etilpirazin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metoxipirazin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metiletoksi)pirazin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoksi)pirazin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(3-metoxipropoxi)pirazin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-etoxietoksi)pirazin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-

(4-(metilsulfonil)fenil)-N-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-hidroxietiltio)-pirazin-2-il]acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-{5-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-(hidroxi-etoxi)pirazin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirazin-2-il}-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirazin-2-il}-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(2R)-1,2-dihidroxietil]pirazin-2-il}-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(2S)-1,2-dihidroxietil]pirazin-2-il}-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, 5-{(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)]-acrilamida}pirazin-2-ilfosfonato de dietilo, (5-{(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)]-acrilamida}pirazin-2-il)metilfosfonato de dietilo, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-metil-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-etil-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-

(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-1H-pirazol-3-il}-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{1-[(2S)-2,3-di-hidroxipropil]-1H-pirazol-3-il}-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(isoxazol-3-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[6-(difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoxi)tiazol[5,4-b]piridin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-2-(2-[(R)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]-tiazol[5,4-b]piridin-2-iloxi)acetato de etilo, (E)-2-[4-(propilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-fluorotiazol-2-il)acrilamida e (E)-N-(5-bromotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(4-metiltiazol-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metiltiazol-2-il)acrilamida, (+)-(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-

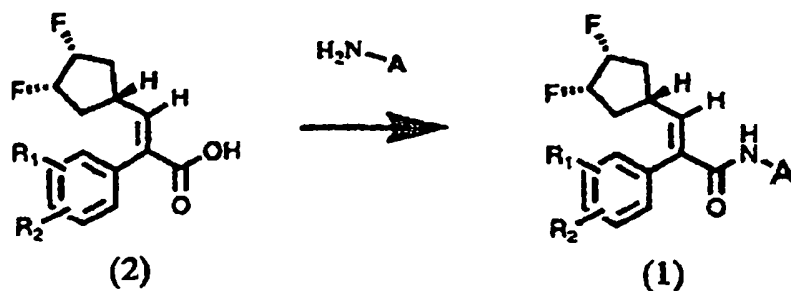
il]acrilamida, (-)-(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-
 [(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-
 1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-il]acrilamida, (E)-N-(4-tert-
 butiltiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α ,
 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-
 (ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-
 ciclopentil]-N-[5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)tiazol-2-
 il]acrilamida, 3-{2-[(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-
 3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]tiazol-
 4-il}propionato de metilo, (E)-2-(4-(ciclopropilo-
 sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-
 (1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilo-
 sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-
 (3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclo-
 propilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-N-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-2-
 (4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-di-
 fluorociclopentil]-N-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acril-
 amida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α ,
 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(piridin-2-il)acrilamida,
 (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-
 difluorociclopentil]-N-[5-(metiltio)piridin-2-il]acril-
 amida, (E)-N-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2-(4-(ciclo-
 propilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-
 [(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(hidroximetil)-
 piridin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilo-sulfonil)-
 fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(N,N-
 dimetilsulfamoil)piridin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclo-
 propilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-N-(pirazin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilo-
 sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-
 (5-metilpirazin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilo-
 sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-

(5-etilpirazin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilo-sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metoxipirazin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilo-sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(metiltio)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metiletoksi)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoksi)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(3-metoxipropoxi)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-etoxietoksi)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[2-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilo-sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-(hidroxietoksi)pirazin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(2R)-1,2-dihidroxietil]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(2S)-1,2-dihidroxietil]pirazin-2-il}acrilamida, dietil 5-{(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}pirazin-2-il fosfonate, dietil 5-{(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α ,

4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}pirazin-2-il
 metilfosfonate, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-
 [(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-metil-1H-
 pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-
 fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-etil-
 1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-
 fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-(2-
 fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclo-
 propilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-N-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il]acrilamida,
 (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-
 difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroximetilpropil)-1H-
 pirazol-3-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)-
 fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-
 {[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1H-pirazol-3-
 il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α ,
 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{1-[(2S)-2,3-di-hidroxi-
 propil]-1H-pirazol-3-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilo-
 sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-
 (1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-1 H-pirazol-3-il]acrilamida,
 (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-
 difluorociclopentil]-N-(1-{ [(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-
 4-il]metil}-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclo-
 propilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-N-(isoxazol-3-il)acrilamida, (E)-N-(benzo[d]tiazol-
 2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-
 difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilo-
 sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-
 (6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclo-
 propilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-N-[6-(difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-il]acril-
 amida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α ,
 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-
 il)acrilamida, 2-{ (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-

[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}-benzo[d]-
 tiazol-6-carboxilato de 1-metiletilo, (E)-2-(4-(ciclo-
 propilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-N-(tiazol[5,4-b]piridin-2-il)acrilamida, (E)-N-(5-
 butoxitiazol[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-(ciclopropil-
 sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-
 acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α ,
 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoxi)-
 tiazol[5,4-b]piridin-2-il]acrilamida, 2-(2-[(R)-2-(4-
 (ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-
 ciclopentil]acrilamida]tiazolo[5,4-b]piridin-5-iloxi)-
 acetato de etilo, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acril-
 amida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-
 (etilsulfonil)fenil]-N-(5-metilpirazin-2-il)acrilamida,
 (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etil-
 sulfonil)fenil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-
 3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietil-
 sulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α ,
 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)-
 fenil]-N-(5-metilpirazin-2-il)acrilamida e (E)-3-[(1 α , 3 α ,
 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)-
 fenil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilamida.

O composto representado pela fórmula geral (1) da
 presente invenção pode ser produzido, por exemplo, pelo
 processo de produção que se segue, com o composto
 representado pela fórmula geral (2) como produto
 intermédio.



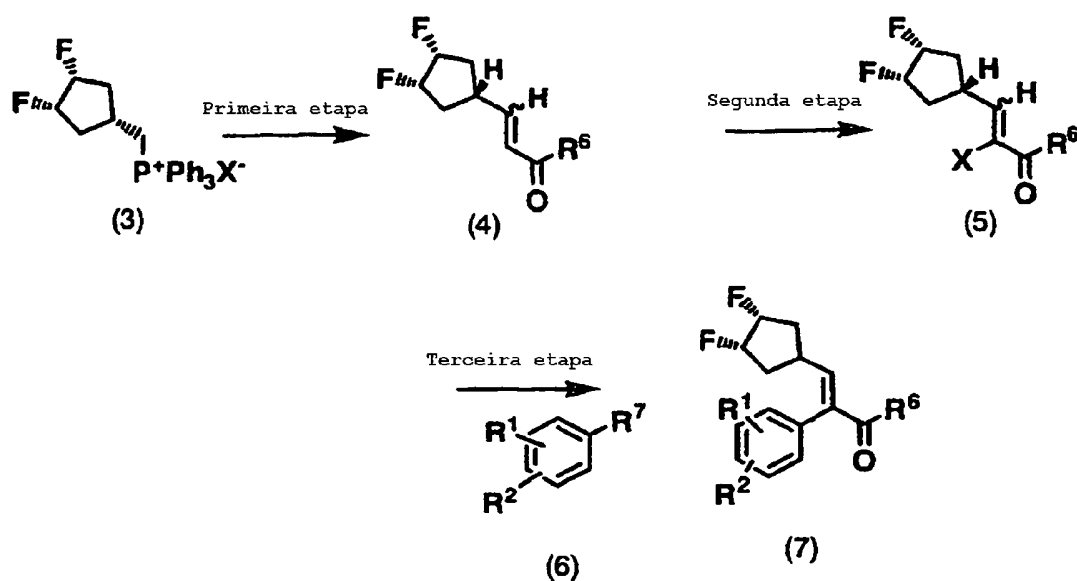
em que R^1 , R^2 e A têm os significados definidos antes.

Neste processo, faz-se reagir o composto representado pela fórmula geral (2) com uma heteroarilamina, na presença de um reagente apropriado, para produzir o composto representado pela fórmula geral (1).

Esta reação pode ser realizada utilizando um processo apropriado tal como um processo que utiliza um agente geral de condensação, o processo do éster ativo, o processo do anidrido misto, o processo do halogeneto de ácido ou o processo da carbodi-imida. Exemplos do reagente utilizado na reação anterior incluem cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo, N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida, N,N'-di-isopropilcarbodi-imida, iodeto de 1-metil-2-bromopiridínio, N,N'-carbonildi-imidazol, cloreto de difenilfosforilo, azida de difenilfosforilo, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, oxalato de N,N'-disuccinimidilo, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, hexafluorofosfato de benzotriazo-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfônio e N-bromo-succinimida/trifenilfosfina. Neste processo pode utilizar-se uma base e um auxiliar de condensação, em conjunto com o reagente anterior. Pode-se utilizar qualquer base neste processo, desde que não seja envolvida na reação. A reação pode ser realizada na presença dessa base. Exmplos da base incluem: alcóxidos de

metais alcalinos tais como metóxio de sódio e etóxido de sódio; hidretos de metais alcalinos tais como hidreto de sódio e hidreto de potássio; bases orgânicas de metais alcalinos tais como n-butil-lítio, bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilsilil)amida sódica e bis(trimetilsilil)amida potássica; bases orgânicas terciárias tais como trietilamina, di-isopropiletilamina, piridina, N-metil-morfolina, imidazol, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno; e bases inorgânicas tais como carbonato de potássio e hidrogeno-carbonato de sódio. Exemplos do auxiliar de condensação incluem hidrato de N-hidroxi-benzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxi-imida, 3-hidroxi-3,4-di-hidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazol e pentafluorofenol. Pode-se utilizar qualquer dissolvente, como dissolvente da reação, desde que não seja envolvido na reação. Exemplos preferidos desse dissolvente incluem: dissolventes de hidrocarbonetos tais como pentano, hexano, ciclo-hexano, benzeno, tolueno e xileno; dissolventes de hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono; dissolventes de éter tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano e 1,4-dioxano; e dissolventes polares apróticos tais como acetonitrilo, propionitrilo, nitrometano, nitroetano, N,N-dimetilformamida, N-metilpiperidona, sulfolano e dimetil-sulfóxido. A reação prossegue normalmente lentamente, a -78 °C até 200 °C.

Além disso, os compostos representados pelas fórmulas (1) e (2) da presente invenção também podem ser produzidos com base nas etapas de produção que se seguem.



(em que R^6 representa um grupo alcoxi eventualmente substituído ou um grupo amino eventualmente substituído, R^7 representa um derivado de ácido bórico, um átomo de halogéneo ou um grupo trifluorometano-sulfonyloxi e X representa um átomo de halogéneo; R^1 e R^2 têm os significados definidos antes)

(Primeira etapa)

Esta etapa é para a produção de um derivado de ácido acrílico (4) por meio da reação do composto representado pela fórmula (3) com um glioxialdeído, na presença de uma base. Exemplos da base utilizada incluem amidas de metais alcalinos tais como di-isopropilamida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilsilil)amida sódica e bis(trimetilsilil)amida potássica, hidretos de metais tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio e hidreto de potássio, carbonato de potássio, tert-butoxi potássico e n-butil-lítio. Nesta reação prefere-se a bis(trimetilsilil)-amida de lítio.

Pode-se utilizar qualquer dissolvente, como dissolvente utilizado nesta reação, desde que não seja envolvido na reação. Exemplos desse dissolvente incluem dissolventes de hidrocarbonetos tais como pentano, hexano, ciclo-hexano, benzeno, tolueno e xileno; dissolventes de hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono e dissolventes de éter tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano e 1,4-dioxano. A reação prossegue lentamente a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ até $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

(Segunda etapa)

Esta etapa destina-se à produção de um derivado do ácido 3-(3,4-difluorociclopentil)-2-halogeno-acrílico, por halogenação do derivado do ácido 3-(3,4-difluorociclopentil)acrílico representado pela fórmula (4), obtido na primeira etapa, com halogéneo molecular e depois fazendo reagir com uma base.

Exemplos da base utilizada nesta reação incluem sais de ácido carbónico tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de cézio e carbonato de bário ou bases orgânicas tais como trietilamina, di-isopropiletilamina, N,N,N,N-tetrametiletilenodiamina, diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, bases de fosfazeno e pentaisopropilguanidina. Contudo, nesta reação, prefere-se a trietilamina.

Pode-se utilizar qualquer dissolvente, como dissolvente utilizado nesta reação, desde que não seja envolvido na reação. Exemplos desse dissolvente incluem dissolventes de hidrocarbonetos tais como pentano, hexano,

ciclo-hexano, benzeno, tolueno e xileno; dissolventes de hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono e dissolventes de éter tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano e 1,4-dioxano. A reação prossegue lentamente a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ até $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

(Terceira etapa)

Esta etapa destina-se à produção de um derivado de ácido 3-(3,4-difluorociclopentil)-2-(fenilo substituído)-acrílico por meio da reação de um composto representado pela fórmula (6) com o derivado do ácido 3-(3,4-difluorociclopentil)-2-halogeno-acrílico representado pela fórmula (5), obtido antes na segunda etapa, na presença de um catalisador e de uma base.

Na fórmula, se R^7 representar um átomo de halogéneo ou um grupo trifluorometano-sulfonilo, pode-se fazer reagir, por exemplo, ácido bórico, pinacolato de diboro ou similar para converter o composto num derivado de ácido bórico, para ser utilizado na presença de um complexo de paládio, tal como dicloreto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) e um sal de ácido acético tal como acetato de potássio. Utiliza-se o derivado de ácido bórico assim obtido depois de ser isolado e purificado ou prepara-se no sistema de reação. Como catalisador utilizado nesta reação, pode-se utilizar tetraquis(trifenilfosfino)paládio, acetato de paládio ou um complexo de paládio tal como cloreto de 1,1-bis-(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II).

Como base utilizada nesta reação, pode-se utilizar um sal de ácido carbónico tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de

césio e carbonato de bário ou um sal de ácido acético tal como acetato de potássio e acetato de sódio.

Pode-se utilizar qualquer dissolvente como dissolvente da reação, desde que não seja envolvido na reação. Exemplos desse dissolvente incluem: dissolventes de hidrocarbonetos tais como pentano, hexano, ciclo-hexano, benzeno, tolueno e xileno; dissolventes de hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono; dissolventes de éter tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano e 1,4-dioxano; dissolventes polares apróticos tais como acetonitrilo, propionitrilo, nitrometano, nitroetano, N,N-dimetilformamida e dimetilsulfóxido; dissolventes de álcool tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-metil-2-propanol e álcool benzílico; e água. Pode-se utilizar um tipo de dissolvente ou dois ou três tipos de dissolventes em combinação. A reação prossegue lentamente a -80 °C até 150 °C.

Uma modalidade da presente invenção tem por objeto um produto farmacêutico contendo, como princípio ativo, o composto representado pela fórmula (1) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Os produtos farmacêuticos da presente invenção têm um efeito de ativação de GC ou um efeito hipoglicêmico e por isso são úteis para o tratamento ou a prevenção de diabetes do tipo I, diabetes do tipo II, hiperlipémia (hiper-colesterolémia de LDL, hipertrigliceridémia e hipocolesterolémia de HDL), obesidade, resistência à insulina, comprometimento da tolerância à glicose, síndrome metabólica e similar.

O produto farmacêutico da presente invenção pode ser administrado oralmente ou parentericamente, por exemplo,

intraretalmente, subcutaneamente, intravenosamente, intramuscularmente ou percutaneamente.

O composto da presente invenção ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico pode ser utilizado como produto farmacêutico em qualquer forma (por exemplo, uma composição sólida, uma composição líquida ou outro tipo de composição). Seleciona-se uma forma ótima de acordo com a necessidade. O produto farmacêutico da presente invenção pode ser produzido por adição, ao composto da presente invenção, de um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Mais especificamente, adiciona-se ao composto da presente invenção os aditivos normalmente utilizados tal como excipientes, aditivos, ligantes, desintegrantes, revestimentos, agentes de revestimento com açúcar, modificadores de pH e agentes de solubilização, um dissolvente aquoso ou não aquoso e as misturas podem ser formadas em várias formas tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos, pós, fármacos em pó, formulações líquidas, emulsões, suspensões e injeções, por qualquer processo de formulação normalmente utilizado.

A dose do composto da presente invenção ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico depende do tipo de doença, do estado clínico, do peso, da idade e do género de um doente, da via de administração e similar. A dose oral para um adulto é preferencialmente de cerca de 0,01 a cerca de 1000 mg/kg de peso corporal/dia e, mais preferencialmente, de cerca de 0,5 a cerca de 200 mg/kg de peso corporal/dia. Esta quantidade pode ser administrada numa única dose ou em doses divididas ao longo do dia.

Se necessário, o composto da presente invenção ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico pode

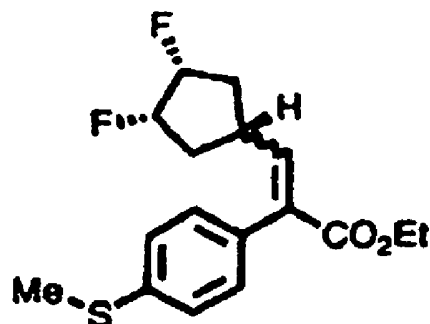
ser utilizado em conjunto com um ou mais compostos diferentes dos ativadores de GC. Por exemplo, o composto da presente invenção ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico pode ser utilizado em combinação com um ou mais agentes anti-obesidade e agentes antidiabéticos (ou hipoglicêmicos) incluindo sulfonilureias, biguanidas, antagonistas de glucagon, inibidores de α -glucosidase, promotores da secreção de insulina, sensibilizadores de insulina e similares.

Exemplos das sulfonilureias incluem gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, glisoxepida, aceto-hexamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida e tolciclamida. Exemplos de biguanidas incluem metformina, fenformina e buformina. Exemplos de antagonistas de glucagon incluem antagonistas de glucagon peptídicos e não peptídicos. Exemplos de inibidores de α -glicosidase incluem acarbose, voglibose e miglitol. Exemplos de sensibilizadores de insulina incluem troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona e ciglitazona. Exemplos de agentes anti-obesidade incluem sibutramina e orlistat. O composto da presente invenção ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico pode ser administrado simultaneamente, sequencialmente ou separadamente de outros agentes antidiabéticos, hipoglicêmicos e anti-obesidade.

Todos os exemplos que não caiam no âmbito da reivindicação 1 são exemplos de referência; os outros representam modalidades da presente invenção.

Exemplo 1

Éster etílico do ácido 3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-4-(metiltio)fenil]acrílico



Fez-se uma suspensão de iodeto de (1 α , 3 α , 4 α)-(3,4-difluorociclopentil)metiltrifenilfosfônio (2,67 g) em tetra-hidrofurano (10 mL). Adicionou-se à suspensão uma solução de bis(trimetilsilil)amida de lítio (a 1 mole/L em tetra-hidrofurano, 5,30 mL), a -40 °C, em atmosfera de argon e agitou-se a mistura, a -40 °C, durante 2 horas. Em seguida, adicionou-se, gota a gota, à mistura reacional, uma solução de éster etílico do ácido 2-[(4-metiltio)-fenil]oxoacético (1,12 g) em tetra-hidrofurano (3,70 mL), arrefecida para -40 °C e agitou-se a mistura resultante, a -40 °C, durante 2 horas e depois agitou-se, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Adicionou-se água à mistura reacional (10 mL) e ajustou-se o pH da mistura para 2 com ácido clorídrico a 3 mole/L. O tetra-hidrofurano evaporou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (20 mL x 2). Combinaram-se os extratos de acetato de etilo, lavaram-se com salmoura saturada, (10 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente; hexano : acetato de etilo = 4:1) para se obter éster etílico do ácido 3-[(1 α ,

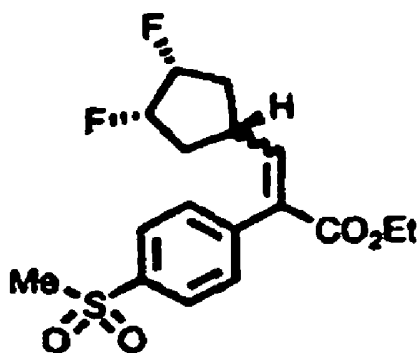
3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metiltio)fenil]-acrílico (1,54 g).

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,84-2,19 (m, 6H), 2,28-2,42 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,55-2,69 (m, 1H), 3,17-3,31 (m, 1H), 4,21 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,27 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,68-5,04 (m, 4H), 6,13 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 6H).

EM (IEP^+) m/z : 327 (MH^+).

Exemplo 2

Éster etílico do ácido 3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acrílico



Dissolveu-se éster etílico do ácido 3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metiltio)fenil]acrílico (3,00 g) em diclorometano (31 mL), adicionou-se ácido m-cloroperoxibenzóico (5,37 g) à solução preparada, arrefecida num banho de gelo e agitou-se a mistura, durante 0,5 hora, ao mesmo tempo que se arrefecia num banho de gelo e depois agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. Eliminaram-se os materiais insolúveis na mistura reacional por filtração e diluiu-se o filtrado com diclorometano (42 mL). Lavou-se a solução de diclorometano obtida com uma solução aquosa a 10 % de sulfito de sódio

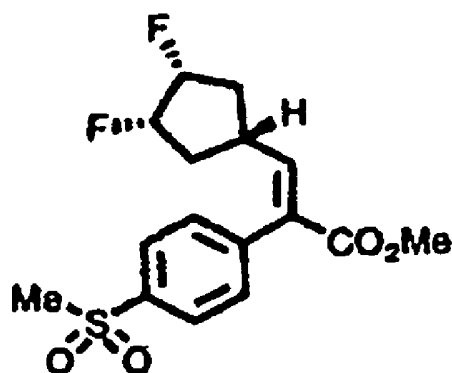
(20 mL x 2), uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (2,0 mL x 2) e salmoura saturada (20 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se, a pressão reduzida, para se obter éster etílico do ácido 3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acrílico (3,41 g).

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,86-2,20 (m, 6H), 2,30-2,56 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,35-3,48 (m, 1H), 4,24 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,69-5,10 (m, 4H), 6,29 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,89-7,93 (m, 2H), 7,93-7,97 (m, 2H).

EM (IE) m/z: 358 (M^+)

Exemplo 3

Éster metílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acrílico



Fez-se uma suspensão de éster etílico do ácido 3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acrílico (5,00 g) em metanol (26 mL). Adicionou-se à suspensão obtida, gota a gota, uma solução de metóxido de sódio preparada a partir de 460 mg de sódio e 20 mL de

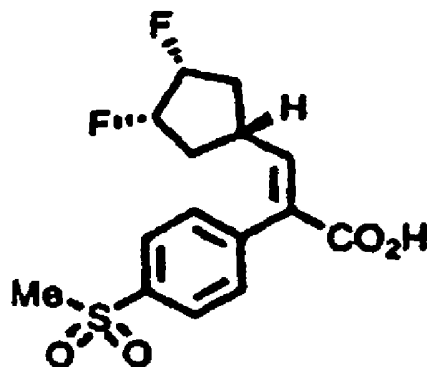
metanol, à temperatura ambiente e agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 3 horas. O metanol evaporou-se, a pressão reduzida e recolheu-se o resíduo resultante por filtração e lavou-se com metanol (50 mL) para se obter éster metílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)-fenil]acrílico (3,98 g).

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,87-2,20 (m, 4H), 2,43-2,58 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,69-4,95 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H).

EM (IE) m/z : 344 (M^+)

Exemplo 4

Ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acrílico



Adicionou-se uma solução mista de ácido sulfúrico concentrado (6,89 mL), ácido acético (37,1 mL) e água (22,5 mL) a éster metílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acrílico (3,95 g) e agitou-se a mistura, sob aquecimento a 103 °C (temperatura interna), durante 3 horas. Depois de se deixar arrefecer, a mistura reacional evaporou-se, a pressão reduzida. Adicionou-se água (37 ml) ao resíduo e recolheu-

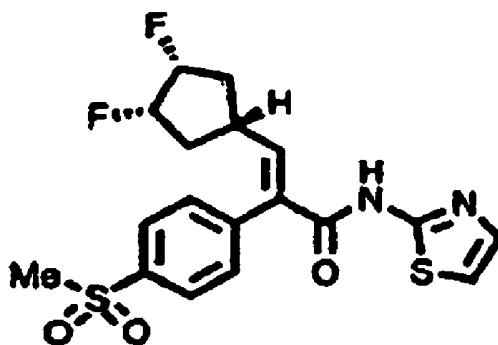
se o precipitado por filtração e lavou-se com água (100 ml). Dissolveu-se o precipitado recolhido numa solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio e extraiu-se com diclorometano (15 mL x 2). Adicionou-se ácido clorídrico concentrado à camada aquosa, enquanto se arrefecia num banho com gelo, para a tornar ácida. Recolheu-se o precipitado resultante por filtração e lavou-se com água (100 mL) para se obter ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-acrílico (3,26 g).

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,88-2,21 (m, 4H), 2,47-2,62 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,73-4,97 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,94-7,99 (m, 2H).

EM (IE) m/z : 330 (M^+)

Exemplo 5

(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (composto 1A da presente invenção)



Adicionou-se cloreto de tionilo (3,43 mL) a ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acrílico (343 mg) e aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 45 minutos. Depois arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e

eliminou-se o cloreto de tionilo por evaporação. Adicionou-se à mistura tolueno (3 mL x 3) e a mistura resultante evaporou-se a pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo resultante uma solução de 2-aminotiazol (104 mg) em piridina (1,37 mL) num banho de gelo com sal e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Diluiu-se a mistura reacional com acetato de etilo (30 mL) e lavou-se sequencialmente com 1 mole/L de ácido clorídrico (30 mL x 2), uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (30 mL x 2) e salmoura saturada (30 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e filtrou-se e o dissolvente evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: clorofórmio : metanol = 50:1) e lavou-se o composto obtido com éter de dietilo para se obter (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metil-sulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (154 mg).

EM (IEP⁺) m/z: 413 (MR⁺).

EMAR (IEP⁺) para C₁₈H₁₉F₂N₂O₃S₂ (MH⁺): calcd., 413,08051; encontrado, 413,08048.

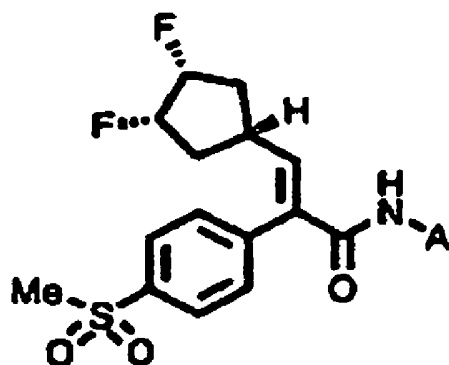
RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,82-2,01 (m, 2H), 2,07-2,25 (m, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 4,84-5,08 (m, 2H), 7,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,21 (s largo, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,4 (s largo, 1H).

Exemplo 6

Os compostos 2A a 62A da presente invenção foram produzidos de acordo com o mesmo procedimento que foi utilizado no exemplo 5.

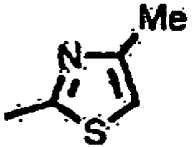
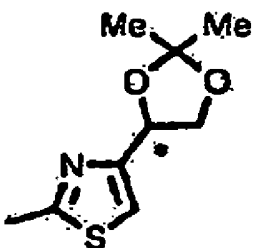
Nos quadros que se seguem, mediram-se as rotações óticas dos compostos 7A, 8A, 40A, 41A, 53A e 54A da

presente invenção utilizando metanol como dissolvente e mediram-se as rotações óticas dos compostos 51A e 52A da presente invenção utilizando diclorometano. As rotações óticas dos restantes compostos da presente invenção foram medidas utilizando clorofórmio.



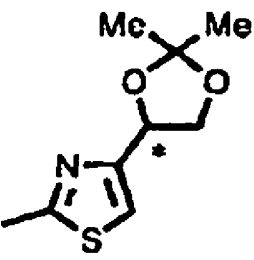
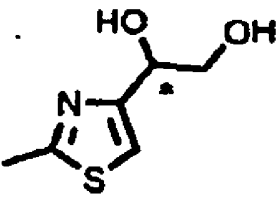
[Quadro 1]

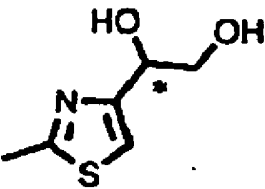
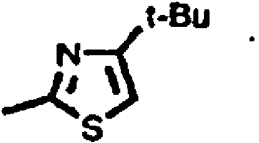
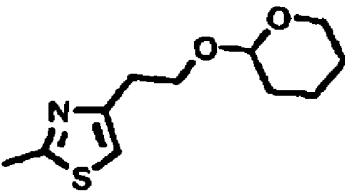
Composto nº	Estrutura (A)	RMN do ^1H (400 MHz)	EM m/z:	Rotação ótica
2A		(CDCl ₃) δ 1,93-2,15 (m, 4H), 2,38-2,48 (m, 1H) 3,17 (s, 3H). 4,75-4,80 (m, 1H), 4,88-4,93 (m, 1H) 6,99 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H).	(IEP+) 431,1 (MH+)	
3A		(DMSO-d ₆) δ 1,80-2,00 (m, 2H), 2,04-2,25 (m, 2H), 2,47-2,70 (m, 1H), 3,25 (s, 3H). 4,78-5,12 (m, 2H),	(IEP+) 447,1 (MH+)	

		6,88 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,7 (s, 1H).		
4A		(CDCl ₃) δ 1,71-2,18 (m, 4H), 2,30 (s, 3H) 2,35-2,48 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 4,71-4,95 (m, 2H) 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,36 (s largo 1H),	(IEP+) 427,1 (MH+)	
5A		(CDCl ₃) δ 1,92-2,19 (m, 4H), 2,35-2,48 (m, 1H) 2,41 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,17 (s, 3H). 4,72-4,95 (m, 2H), 7,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,44-7,47 (m, 2H). 8,04-8,10 (m, 2H), 8,30 (s largo, 1H).	(IEP+) 427,1 (MH+)	
6A		(CDCl ₃) δ 1,43 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). 1,96-2,20 (m, 4H). 2,37-2,49 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,93 (dd, J 7,9, 6,7 Hz,	(IEP+) 513,1 (MH+)	(+)

		1H), 4,27 (dd, J = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 4,74-4,80 (m, 1H), 4,87-4,93 (m, 1H), 5,07 (t, J = 6,7 Hz, 1H). 6,94 (s, 1H), 7,26 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H).		
--	--	--	--	--

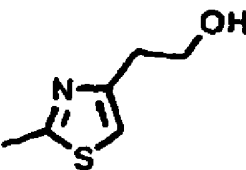
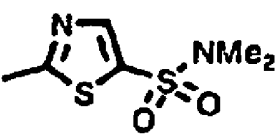
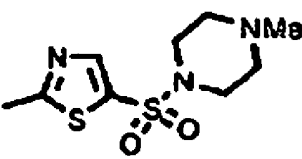
[Quadro 2]

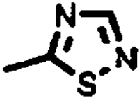
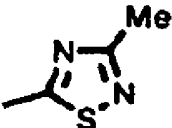
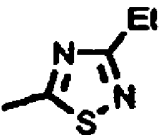
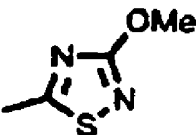
7A		(CDCl ₃) δ 1,43 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,96-2,20 (m, 4H), 2,37-2,49 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,93 (dd, J = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 4,74-4,80 (m, 1H), 4,87-4,93 (m, pH), 5,07 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,26 (d, J = 11,0 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,0 Hz. 2H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,40 (s, 1H).	(IEP+) 513,1 (MH+)	(-)
8A		(CDCl ₃) δ 1,93-2,19 (m, 4H), 2,36 (brs, 1H) 2,40-2,52 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 1H), 3,18 (s, 3H) 3,69-3,84 (m, 2H). 4,67-4,74 (m, 1H), 4,74-4,82 (m, 1H), 4,86-4,96	(IEP+) 437,1 (MH+)	(+)

		(m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,24 (d, J = 112 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H),		
9A		(CDCl ₃) δ 1,93-2,19 (m, 4H), 2-36 (s largo, 1H), 2,40-2,52 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 1H), 3,1 (s, 3H) 3,69-3,84 (m, 2H), 4,67-4,74 (m, 1H), 4,74-4,82 (m, 3,69-3,84 2H), (IEP+): 4,67-4,74 1H), 4,74-4,82 437,1 1H), 4,86-4,96 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,24 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H).		(-)
10A		(CDCl ₃) δ 1,26 (s, 9H), 1,90-2,19 (m, 4H) 2,37-2,52 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 4,71-4,96 (m, 2H) (IEP+) 6,58 (s, 1H), 7,19 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 8,05-8,11 (m, 2H). 8,46 (s largo, 1H).	469,1 (MH+)	
11A		(CDCl ₃) δ 1,42-1,85 (m, 6H), 1,90-2,19 (m, 4H) (IEP+) 2,36-2,49 (m, 1H), 2,91 541,2 (t, J = 6,7 Hz, 2H), (MH+) 3,18 (s, 3H), 3,41-3,50		

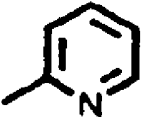
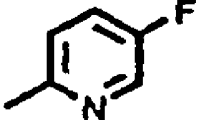
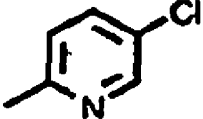
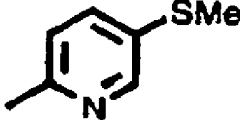
		(m, 1H), 3,65 (td, J = 9,8. 6,7 Hz 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,97 (td, J = 9,8. 6,7 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4,72-4,95 (m, 2H) 6,71 (s, 1H), 7,25 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m 2H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz. 2H) 8,43 (s largo, 1H).		
--	--	---	--	--

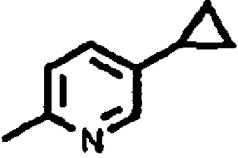
[Quadro 3]

12A		(CDCl ₃) δ 1,91-2,19 (m, 4H). 2,36-2,50 (m, 2,55 (s largo, 1H), 2,85 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,18 (s, 3,85 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 4,72-4,96 (m, 2H). 6,69 457,1 (s, 1H), 7,25 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H) 8,06-8,11 (m, 2H). 8,48 (s largo, 1H).	(IEP+)	
13A		(CDCl ₃) δ 1,93-2,19 (m, 4H), 2,41-2,54 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 4,74-4,97 (m, 2H). 7,31 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,45-7,49 (m, 2H). 7,83 (s, 1H), 8,07-8,12 (m, 2H), 8,67 (s largo, 1H).	(IEP ⁺)	520,1 (MH+)
14A		(DMSO-d ₆) δ 1,82-1,99 (m, 2H). 2,10-2,20 (m, 2H), 2,39-2,41 (m, 4H). 2,51-2,65 (m, 2,90-3,00 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 4,86-4,95 (m, 1H), 5,00-5,07 (m,	(IEP+)	575,1 (MH+)

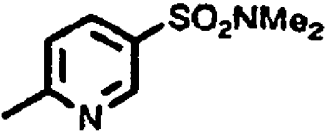
		1H), 6,95 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 2H). 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).	
15A		(CDCl ₃) δ 1,93-2,22 (m, 4H). 2,42-2,56 (m, 1H) 3,19 (s, 3H), 4,75-4,97 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H). 8,11 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz. 2H) 8,29 (d, J = 1,2 Hz. 1H), 8,91-9,05 (m, 1H).	(IEP+) 414,1 (MH+)
16A		(CDCl ₃) δ 1,92-2,20 (m, 4H). 2,39-2,56 (m, 2,51 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 4,73-4,97 (m, 2H), d. J = 10,4 Hz. 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 8,08,-8,12 (m, 2H), 8,76 (s largo 1H)	(IEP+) 428,1 (MH+)
17A		(CDCl ₃) δ 1,33 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 1,94-2,20 4H), 2,42-2,55 (m, 1H), 2,85 (q, J = 7,9 Hz. 3,20 (s, 3H), 4,75-4,98 (m, 2H), 7,35 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H). 8,09-8,14 (m, 2H), 8,76 (s largo, 1H).	(IEP+) 442,1 (MH+)
18A		(CDCl ₃) δ 1,93-2,18 (m, 4H), 2,42-2,52 (m, 1H) 3,18 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,74-4,83 (m, 1H), 4,88-4,96 (m, 1H), 7,32 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 2H). 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,74 (s, 1H).	(IEP+) 444,1 (MH+)

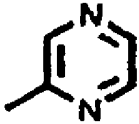
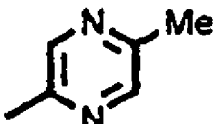
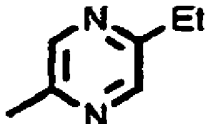
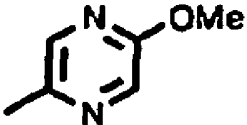
[Quadro 4]

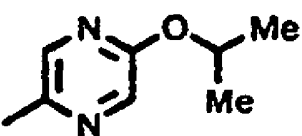
19A		(CDCl ₃) δ 1,90-2,20 (m, 4H), 2,37-2,46 (m, 1H) 3,16 (s, 3H), 4,7-4,82 (m, 1H), 4,88-4,93 (m, 7,06 (dd, J = 6,7, 4.9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H),	(IEP+) 407,2 (MH+)
20A		(CDCl ₃) δ 1,91-2,19 (m, 4H), 2,35-2,50 (m, 3,16 (s, 3H), 4,72-4,95 (m, 2H), 7,13 (d, J = Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,64 (s largo, 1H), 8,04-8,10 (m, 3H), 8,32 (dd, J = 92. 4,3 Hz, 1H).	(IEP+) 425,1 (MH+)
21A		(CDCl ₃) δ 1,92-2,20 (m, 4H), 2,36-2,50 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,72-4,95 (m, 2H), 7,13 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,64 (s largo, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6. 2,4 Hz, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9,8 Hz, 1H),	(IEP+) 441,1 (MH+)
22A		(CDCl ₃) δ 1,92-2,19 (m, 4H), 2,35-2,47 (m, 1H) 2,47 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,72-4,95 (m, 2H) 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H). 7,62 (s largo, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,04-8,09 (m 2H), 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J =	(IEP+) 453,1 (MH+)

		8,6 Hz, 1H).	
23A		(CDCl ₃) δ 0,61-0,71 (m, 2H), 0,94-1,04 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,91-2,19 (m, 4H), 2,33-2,48 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,70-4,95 (m, 2H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,59 (s largo, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	(IEP+) 447,2 (MH+)
24A		(CDCl ₃) δ 1,70 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 1,90-2,30 (m, 4H), 2,40-2,47 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,74-4,80 (m, 1H), 4,87-4,93 (m, 1H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	(IEP+) 437,1 (MH+)

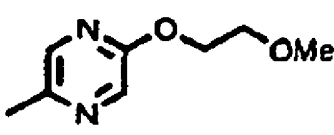
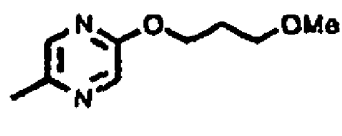
[Quadro 5]

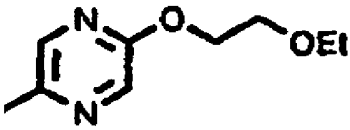
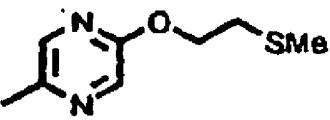
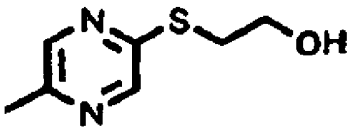
25A		(CDCl ₃) δ 1,90-2,17 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,73 (s, 6H), 3,17 (s 3H), 4,75-4,81 (m, 1H), 4,90-4,95 (m, 1H), 7,17 d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,06-8.10 (m, 3H), 3,47 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,4 1H).	(IEP+) 514,1 (MH+)
-----	---	--	--------------------

26A		(CDCl ₃) δ 1,95-2,14 (m, 4H). 2,39-2,50 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,75-4,95 (m, 2H), 7,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (s largo, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H)	(IEP+) 408,1 (MH+)
27A		(CDCl ₃) δ 1,94-2,18 (m, 4H), 2,37-2,50 (m, 1H) 2,53 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,73-4,94 (m, 1H) (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (s largo, 1H), 8,05 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(IEP+) 422,1 (MH+)
28A		(CDCl ₃) δ 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H). 1,93-2,20 (m, 4H), 2,37-2,51 (m, 1H), 2,82 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 4,71-4,96 (m, 2H), 7,16 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,52 (s largo, 1H), 8,04-8,10 (m, 3H), 9,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H),	(IEP+) 436,2 (MH+)
29A		(CDCl ₃) δ 1,92-2,20 (m, 4H), 2,37-2,48 (m, 1H) 3,15 (s, 3H). 4,00 (s, 3H), 4,74-4,80 (m, 4,89-4,93 (m, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz,	(IEP+) 438,1 (MH+)

		2H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H). 9,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H).	
30A		(CDCl ₃) δ 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H). 1,98-2,15, 4H), 2,36-2,47 (m, 1H) 3,16 (s, 3H). 4,74-4,79 1H), 4,87-4,92 (m, 1H), 526 (sep. J = 6,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (d, J 8,6 Hz, 2H). 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d. J = 8,6 Hz. 2H). 9,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(IEP+) 466,2 (MH+) 466,2

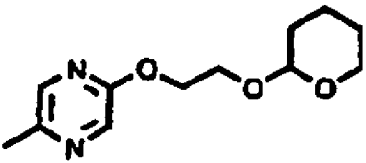
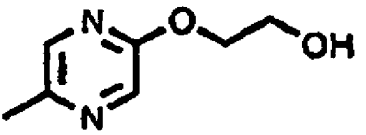
[Quadro 6]

31A		(CDCl ₃) δ 1,93-2,18 (m, 4H), 2,36-2,48 (m, 3,15 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,73-3,76 (m, 4,48-4,50 (m, 2H), 4,74-4,93 (m, 2H), 7,15 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,42 (s largo, 1H), 7,48 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 9,09 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).	(IEP+) 482,2 (MH+)
32A		(CDCl ₃) δ 1,92-2,19 (m, 6H), 2,35-2,48 (m, 1H) 3,16 (s, 3H). 3,35 (s, 3H), 3,53 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 6,7 Hz. 2H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,41 (s largo, 1H),	(IEP+) 496,2 (MH+)

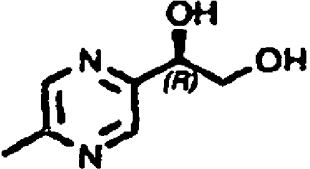
		7,45-7,51 (m, 2H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 9,09 (d, J=1,2Hz, 1H).	
33A		(CDCl ₃) δ 1,23 (t, J = 7,3 hz, 3H), 1,92-2,19 (m, 4H), 2,35-2,48 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,58 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 4,44-4,51 (m, 2H), 4,72-4,94 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,41 (s largo, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,05-8,09 (m, 2H), 9,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(IEP+) 496,2 (MH+)
34A		(CDCl ₃) δ 1,94-2,17 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 4,51 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,73-4,81 (m, 1H), 4,86-4,94 (m, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(IEP+) 498,1 (MH+)
35A		(CDCl ₃) δ 1,92-2,20 (m, 4H), 2,37-2,51 (m, 1H), 3,07 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,36 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 5,5 Hz,	(IEP+) 484,1 (MH+)

		2H), 4,72-4,96 (m, 2H), 7,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H) 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	
--	--	--	--

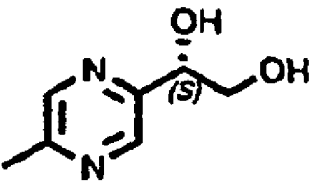
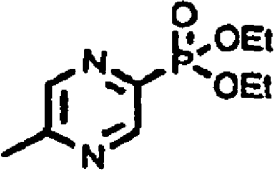
[Quadro 7]

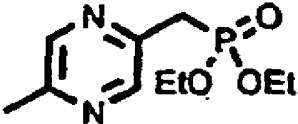
36A		(CDCl ₃) δ 1,51-1,62 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 2,00-2,13 (m, 4H), 2,37-2,47 (m, 1H), 3,16 (s, 3,49-3,53 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 4,45-4,56 (m, 1H), 4,68 (IEP+) (t J = 3,7 Hz, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,87-4,92 (MH+) (m, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H).		
37A		(DMSO-d ₆) δ 1,85-2,00 (m, 2H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 1H), 3,24 (s, 3H). 3,70 (dd, J = 5,5 Hz, 4,9 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,85 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,83-4,95 (m, 1H), 4,96-5,08 (m, 1H), 6,70 (d, J	(IEP+)	468,1

		= 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 1,8 Hz 1H), 8,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,6 (s, 1H).		
38A		(CDCl ₃) δ 1,49 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,92-2,21 (m, 4H), 2,38-2,52 (m, 1H), 3,16 (s, 3H). 4,01 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 4,45 (dd. J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 4,73-4,96 (m, 2H), 5,21 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz. 2H). 7,61 (s largo, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(IEP+) 508,2 (MH+)	(-)
39A		(CDCl ₃) δ 1,49 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,92-2,21 (m, 4H), 2,38-2,52 (m, 1H), 3,16 (s, 3H). 4,01 (dd, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 4,45 (dd. J = 8,6, 6,7 Hz. 1H), 4,73-4,97 (m, 2H), 5,21 (t, J = 6,7 Hz, 1H). 7,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,60 (brs, 1H), 8,06-8,10 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 9,53 (d, J = 1,2	(IEP+) 508,2 (MH+)	(+)

		Hz 1H) .		
40A		(CD ₃ OD) δ 1,85-2,05 (m, 2H), 2,08-2,28 (m, 2H), 2,56-2,70 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 11,6, 5,5 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 4,73-4,97 (m, 3H), 6,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 8,00-8,05 (m, 2H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H) .	(IEP+) 468,1 (MH+)	(-)

[Quadro 8]

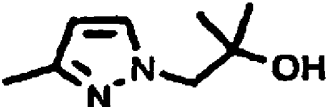
41A		(CD ₃ OD) δ 1,86-2,06 (m, 2H), 2,09-2,29 (m, 2H), 2,56-2,71 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 11,6, 6,1 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 4,74-5,01 (m, 3H), 6,86 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 8,00-8,06 (m, 2H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H) .	(IEP+) 468,1 (MH+)	(+)
42A		(CDCl ₃) δ 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 1,93-2,22 (m, 4H), 2,39-2,53 (m, 1H) 3,17 (s,	(IEP+) 544,2 (MH+)	

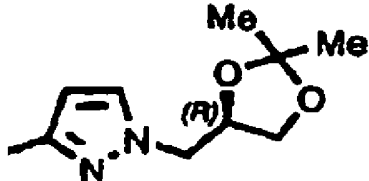
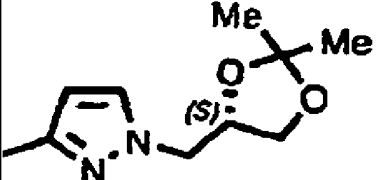
		3H). 4,15-4,33 (m, 4H), 4,74-4,97 (m, 2H), 7,21 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,74 (s largo, 1H), 8,06-8,12 (m 2H), 8,71-8,73 (m, 1H), 9,78 (d, J = 1,2 Hz. 1H)		
43A		(CDCl ₃) δ 1,85 (t, J = 7,3 Hz. 6H), 1,98-2,17 (m, 4H), 2,39-2,50 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,39 (d, J = 21,4 Hz, 2H). 4,06-4,13 (m, 4H), 4,75-4,80 (m, 1H), 4,88-4,94 (m, 1H), 7,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz. 2H), 7,57 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,23 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H).	(IEP+) 558,2 (MH+)	
44A		(CDCl ₃) δ 1,91-2,14 (m, 4H), 2,32-2,43 (m, 1H) 3,15 (s, 3H). 3,76 (s, 3H), 4,71-4,92 (m, 2H), 6,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,44 (s largo, 1H), 7,45 (dt, J = 8,6 1,8 Hz, 2H), 8,03 (dt, J = 8.6. 1,8 Hz. 2H).	(IEP+) 410,1 (MH+)	
45A		(CDCl ₃) δ 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3H). 1,88-2,18 4H), 2,30-2,45 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,01 (q, J = Hz, 2H),	(IEP+) 424,2 (MH+)	

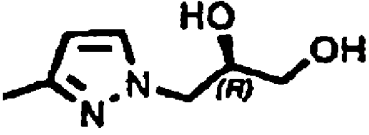
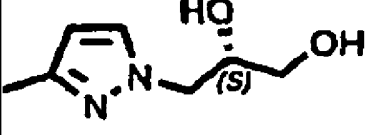
		4,69-4,94 (m, 2H). 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43-7,50 (m, 3H). 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H).		
46A		(CDCl ₃) δ 1,93-2,17 (m, 4H). 2,35-2,46 (m, 3,16 (s, 3H), 4,72-4,92 (m, 2H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,10 (s largo, 1H). 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H). 7,46 (dt, J = 8,0, 1,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,06 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H).	(IEP+) 446,1 (MH+)	

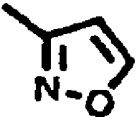
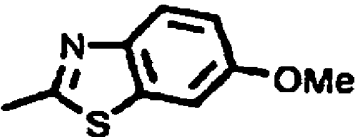
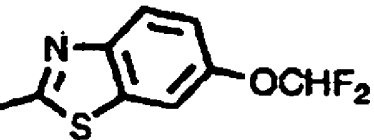
[Quadro 9]

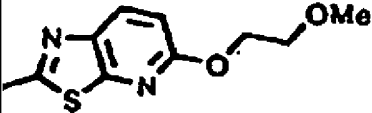
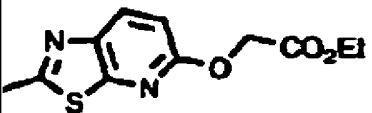
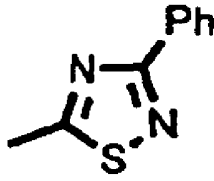
47A		(CDCl ₃) δ 1,93-2,15 (m, 4H), 2,34-2,42 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 4,21 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4,71-4,78 (m, 1H), 4,85-4,90 (m, 1H), 6,81 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H),	(ESI+) 442,1 (MH+)	
-----	---	--	--------------------------	--

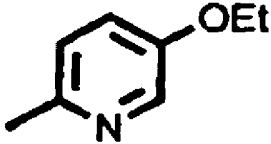
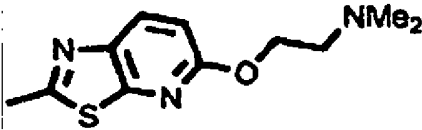
		7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H),		
48A		(CDCl ₃) δ 1,92-2,13 (m, 4H), 2,33-2,46 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 4,52 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,72-4,92 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 8,0, 1,8 Hz, 2H), 7,51 (brs, 1H), 8,05 (dt, J = 9,0, 1,8 Hz, 2H),	(ESI+) 478,1 (MH+)	
49A		(CDCl ₃) δ 1,91-2,16 (m, 4H), 2,33-2,45 (m, 2,47 (t, J = 5,5Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,90 (q, J 4,89 Hz, 2H), 4,10 (dd, J = 4,9, 6,1 Hz, 2H), 4,72-4,93 (m, 2H), 6,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (s largo 1H), 7,46 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 8,05 (dt, J = 8,0, 1,8 Hz, 2H),	(IEP+) 440,1 (MH+)	
50A		(CDCl ₃) δ 1,13 (s, 6H), 1,92-2,16 (m, 4H), 2,32-2,42 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,28 (s largo, 1H)	(ESI+) 468.2 (MH+)	

		3,91 (s, 2H), 4,72-4,80 (m, 1H), 4,84-4,92 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,3Z (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H),		
51A		(CDCl ₃) δ 1,32 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,96-2,11 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 8,6 Hz, 6,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 8,6 Hz, 6,1 Hz, 1H), 4,06-4,08 (m, 2H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,71-4,79 (m, 1H), 4,84-4,93 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H),	(ESI+) 510.2 (MH+)	(+)
52A		(CDCl ₃) δ 1,32 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,91-2,16 (m, 4H), 2,31-2,46 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 4,05-4,09 (m, 2H), 4,31-4,40 (m, 1H), 4,70-4,94 (m, 2H),	(ESI+) 397,1 (MH+)	(-)

		6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 7,42-7,49 (m, 3H), 8,02-8,07 (m, 2H) .		
53A		(CD3OD) δ 1,83-2,01 (m, 2H), 2,09-2,24 (m, 2,54-2,66 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,45 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,89-3,94 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 13,4, 7,4 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 4,73-4,95 (m, 2H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H) .	(ESI+) (MH+)	(+)
54A		(CD3OD) δ 1,81-2,01 (m, 2H), 2,08-2,26 (m, 2H), 2,52-2,67 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,45 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 14,1, 4,3 Hz, 1H), 4,73-4,96 (m, 2H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,99-8,05 (m, 2H) .	(ESI+) (MH+)	(-)

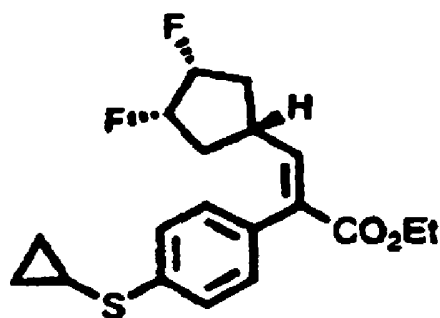
55A		(CDCl ₃) δ 1,92-2,20 (m, 4H), 2,36-2,50 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,72-4,95 (m, 2H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz 1H), 7,17 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,88-7,99 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H).	(ESI+) 397,1 (MH+)	
56A		(DMSO-d ₆) δ 1,85-2,02 (m, 2H), 2,10-2,25 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 4,87-4,93 1H), 5,00-5,05 (m, 1H), 6,92 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,6 (s, 1 H).	(ESI+) 493,1 (MH+)	
57A		(DMSO-d ₆) δ 1,82-2,15 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,53-2,60 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 4,85-4,95 (m, 1H), 5,00-5,07 (m, 1H), 6,96 (d, J = 10,4 Hz, 1H) 7,21 (t, J = 86,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88	(ESI+) 529,1 (MH+)	

		(s, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,7 (s, 1H),	
58A		(DMSO-d6) δ 1,95-2,17 (m, 4H), 2,39-2,51 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,77-3,79 (m, 2H), 4,54-4,67 (m, 2H), 4,75-4,95 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,41 (s largo, 1H),	(ESI+) 538,1 (MH+)
59A		CDC13) δ 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,91-2,20 (m, 4H), 2,38-2,52 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 4,26 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,74-4,99 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,42 (s largo, 1H),	(ESI+) 566,1 (MH+)
No.	Estrutura (A)	RMN do ¹ H (400 MHz)	EM m/z:
60A		(CDC13) δ 1,16-1,22 (m, 2H), 1,46-1,50 (m, 2H), 1,98-2,20 (m, 4H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,90-4,93 (m, 1H), 7,36 (d, J = 11,0 Hz,	(ESI+) 516,2 (MH+)

		1H), 7,42-7,45 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,11-8,14 (m, 2H), 9,88 (s, 1H).	
61A		(CDCl ₃) δ 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,91-2,19 (m, 4H), 2,33-2,48 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 4,04 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,71-4,94 (m, 2H), 7,11 (ESI+) (d, J = 10,4 Hz, 1H), 451,2 7,27 (dd, J = 9,2, 3,1 (MH+) Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,54 (s largo, 1H), 7,88 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H) 8,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H).	
62A		(CDCl ₃) δ 1,93-2,20 (m, 4H), 2,29-2,53 (m, 1H) 2,35 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,723,19 (m, 2H) 4,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), (ESI+) 4,73-4,96 (m, 2H), 1H), 551.2 7,32 (d, J = 10,4 Hz, (MH+) 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	

Exemplo 7

Éster etílico do ácido (E)-2-[4-(ciclopropiltio)fenil]-3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]acrílico



Fez-se uma suspensão de iodeto de (1 α , 3 α , 4 α)-(3,4-difluorociclopentil)metiltrifenilfosfônio (60,9 g) em tetra-hidrofurano (186 mL). Adicionou-se à suspensão uma solução de bis(trimetilsilil)amida de lítio (a 1 mole/L em solução de tetra-hidrofurano, 120 mL), arrefeceu-se num banho de gelo e agitou-se a mistura, durante 1 hora, arrefecida com um banho de gelo. Adicionou-se à mistura reacional, gota a gota uma solução de éster etílico do ácido (4-ciclopropiltio)fenil]oxoacético (25,0 g) em tetra-hidrofurano (120 mL), num banho de gelo e agitou-se mais a mistura resultante, durante 1 hora, enquanto se arrefecia num banho de gelo e depois agitou-se mais, à temperatura ambiente, durante 5 horas. Adicionou-se água (230 ml) à mistura reacional e ajustou-se o pH da mistura para 6 com ácido clorídrico a 1 mole/L. Depois o tetra-hidrofurano evaporou-se, a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (2 x 540 ml). Combinaram-se os extratos de acetato de etilo, lavaram-se com salmoura saturada, (180 ml), secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente; hexano : acetato de etilo = 4:1) para se obter éster etílico do ácido (E)-2-[4-(ciclopropiltio)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrílico (12,2 g), éster etílico do ácido (Z)-2-[4-(ciclopropiltio)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrílico (7,71 g) e éster

etílico do ácido 2-[4-(ciclopropiltio)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrílico (14,5 g) (uma mistura da forma E e da forma Z). Destes, utilizou-se apenas o composto do título na etapa seguinte.

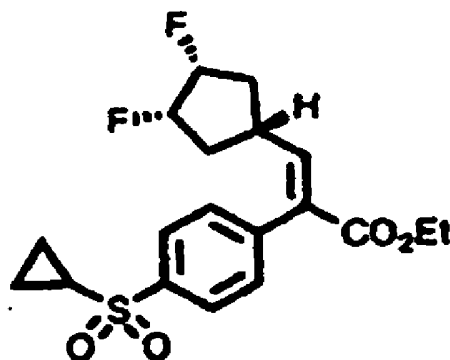
EM (IE) m/z: 352 (M^+).

EMAR (IE) para $C_{19}H_{22}F_2N_2O_2S$ (M^+): calcd. 352,1309; encontrado, 352,1302.

RMN do 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,73 (m, 2H), 1,04-1,11 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,06-2,21 (m, 3H), 2,58-2,69 (m, 1H), 4,22 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,73-4,92 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,03-7,37 (m, 2H).

Exemplo 8

Éster etílico do ácido (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)-fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrílico



Dissolveu-se éster etílico do ácido (E)-2-[4-ciclopropiltio)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrílico (8,81 g) em diclorometano (90 mL). Adicionou-se à solução preparada ácido m-cloroperoxibenzóico (14,6 g), arrefecida num banho de gelo e agitou-se a mistura, durante 1 hora, ao mesmo tempo que se arrefecia num banho de gelo e depois agitou-se mais, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminaram-se os materiais insolúveis na mistura

reacional por filtração e diluiu-se o filtrado com diclorometano (150 mL). Lavou-se a solução de diclorometano obtida com uma solução aquosa a 10 % de sulfito de sódio (2 x 35 mL), uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio a 10 % (2 x 35 mL) e água (35 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: hexano : acetato de etilo = 1:1) para se obter éster etílico do ácido (E)-2-[4-(ciclopropiltio)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-acrílico (9,54 g).

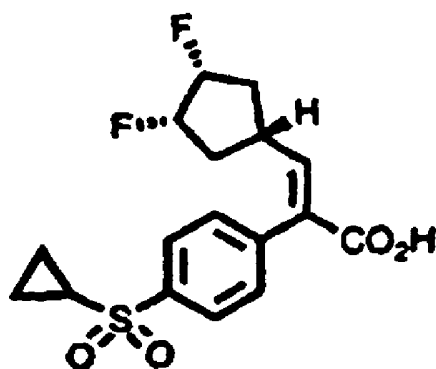
EM (IE) m/z: 384 (M^+).

EMAR (espectro de massa de alta resolução) (IE [impacto de elétrons]) para $C_{19}H_{22}F_2N_2O_4S$ (M^+): calcd, 384,1207; encontrado, 384,1163.

RMN do 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03-1,10 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,91-2,17 (m, 4H), 2,47-2,58 (m, 2H), 4,24 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,74-4,94 (m, 2H), 7,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,87-7,92 (m, 2H).

Exemplo 9

Ácido (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrílico



Adicionou-se uma solução mista de ácido sulfúrico concentrado (15,0 mL), ácido acético (80,0 mL) e água (48,0 mL) a éster metílico do ácido (E)-2-[4-ciclopropiltio)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-acrílico (9,54 g) e agitou-se a mistura, sob aquecimento, a 98 °C (temperatura interna), durante 6 horas. Depois de se deixar arrefecer, a mistura reacional evaporou-se, a pressão reduzida. Adicionou-se água (80 ml) ao resíduo e recolheu-se o precipitado por filtração e lavou-se com água. Recolheu-se o precipitado recolhido numa solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (200 ml) e lavou-se com diclorometano (50 mL x 2). Adicionou-se ácido clorídrico concentrado à camada aquosa, enquanto se arrefecia num banho com gelo, para a tornar ácida (pH = 1) e recolheu-se o precipitado por filtração. Lavou-se o precipitado recolhido por filtração com água (100 mL) para se obter ácido (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-acrílico (7,79 g).

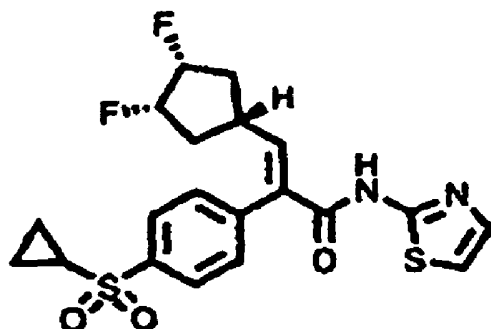
EM (IE) m/z: 356 (M^+).

EMAR (IE) para $C_{17}H_{18}F_2N_2O_4S$ (M^+): calcd, 356,0894; encontrado, 356,0870.

RMN do 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05-1,10 (m, 2H), 1,30-1,41 (m, 2H), 1,91-2,19 (m, 4H), 2,46-2,62 (m, 2H), 4,76-4,94 (m, 2H), 7,24 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,91-7,93 (m, 2H).

Exemplo 10

(E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (composto 1B da presente invenção)



Adicionou-se cloreto de tionilo (1,00 mL) a ácido (E)-2-[4-ciclopropiltio)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-acrílico (108 mg) e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante 1,5 horas. Depois arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e eliminou-se o cloreto de tionilo por evaporação. Adicionou-se à mistura tolueno (0,5 mL) e a mistura resultante evaporou-se a pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo obtido em tetra-hidrofurano anidro (0,4 mL). Adicionou-se ao resíduo resultante uma solução de 2-aminotiazol (30,3 mg) em piridina (0,40 mL), arrefecida num banho de gelo com sal e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Diluiu-se a mistura reacional com acetato de etilo (5 mL) e lavou-se sequencialmente com 1 mole/L de ácido clorídrico (8 mL x 2), uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (3 mL) e salmoura saturada (3 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e filtrou-se e o dissolvente evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente; clorofórmio : acetona = 20:1) e lavou-se o composto obtido com éter de dietilo para se obter (E)-2-[4-ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (66,5 mg).

EM (IEP⁺) m/z: 439,1 (MH⁺).

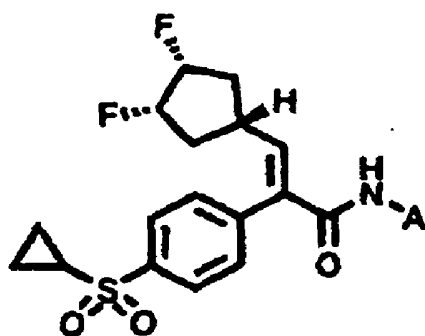
EMAR (IEP⁺) para C₂₀H₂₁F₂N₂O₃S₂ (MH⁺): calcd., 439,09616; encontrado, 439,09701.

RMN do ^1H (400 MHz CDCl_3) δ 1,17 (ddd, $J = 13,4, 6,7, 2,5$ Hz, 2H), 1,45 (ddd, $J = 10,4, 6,1, 1,8$ Hz, 2H), 1,93-2,17 (m, 4H), 2,37-2,17 (m, 1H), 2,57 (tt, $J = 8,0, 4,9$ Hz, 1H), 4,73-4,94 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,41 (d $J = 3,67$ Hz, 1H), 7,45 (dt, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 2H), 8,03 (dt, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 2H), 8,51 (s largo, 1H).

Exemplo 11

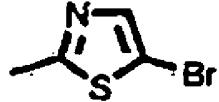
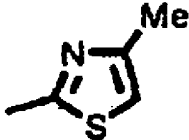
Os compostos 2B a 109B da presente invenção foram produzidos de acordo com o procedimento utilizado no exemplo 10.

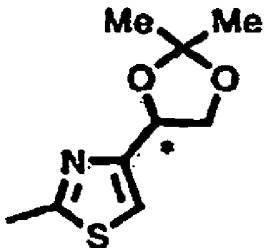
Nos quadros que se seguem, mediram-se as rotações óticas dos compostos 6B e 7B da presente invenção utilizando metanol como dissolvente e mediram-se as rotações óticas dos restantes compostos da presente invenção utilizando clorofórmio.



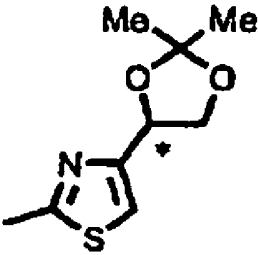
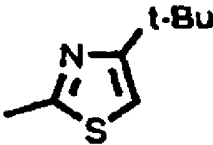
[Quadro 13]

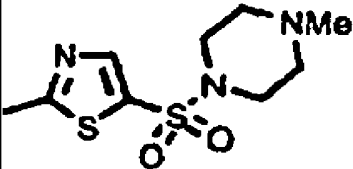
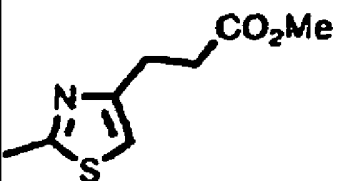
Composto nº	Estrutura (A)	RMN do ^1H (400 MHz)	EM m/z:	Rotação ótica
----------------	---------------	-------------------------------	------------	------------------

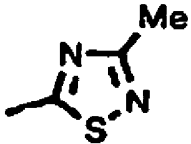
2B		(CDCl ₃) δ 1,13-1,20 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,89-218 (m, 4H), 2,34-2,48 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 4,72-4,94 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H) 8,01-8,06 (m, 2H), 8,15 (s, 1H).	(ESI+) 457,1 (MH+)	
3B		(CDCl ₃) δ 1,13-1,21 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 1,92-2,18 (m, 4H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,52-2,61 1H), (ESI+) 4,72-4,95 (m, 2H), 517,0 726-7,30 (m, 1H), (MH+) 7,33 (s, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,42 (s, 1H).		
4B		(CDCl ₃) δ 1,12-1,21 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 2H) 1,90-2,16 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,37-2,47 (m, 1H) 2,53-2,62 (m, 1H), 4,69-4,94 (m, 2H), 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 7,27 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,40-7,54 (m 2H),	(ESI+) (453,1 MH ⁺)	

		7,99-8,05 (m, 2H), 8,40 (brs, 1H).		
5B		(DMSO-d6) δ 0,99-120 (m, 4H), 1,81-200 (m, 2H), 2,07-225 (m, 2H), 2,33 (d, J = 1,2 Hz, 3H) 2,42- 2,60 (m, 1H), 2,85- (ESI+) 2,94 (m, 1H), 4,83-453,1 5,09 (m 2H), 6,80 (MH ⁺) (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz 1H), 7,43- 7,48 (m, 2H), 7,88- 7,93 (m, 2H).		
6B		(CDCl3) δ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,43 (s, 1,45-1,47 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,93- 2,16 (m, 2,36-2,47 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 8,0, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 8,0, (ESM 6,7 Hz, 1H) 4,73-539,1 4,81 (m, 1H), 4,84- (MH+) 4,94 (m, 1H), 5,08 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,27 (d, J = 10,4 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H).		(+)

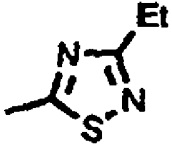
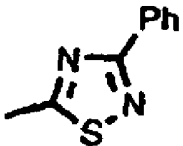
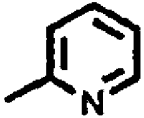
[Quadro 14]

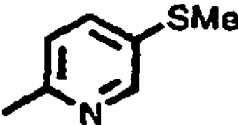
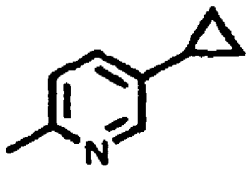
7B		(CDCl₃) δ 1,14-1,20 (m, 4H), 2,35-1,43 (m, 3,16 (s, 3H), 1,45-1,47 (m, 2H), 1,47 (d, J = Hz, 1H), 1,93-2,16 (m, 3H), -2,47 (s largo, 1H), 2,55-2,62 (m, 3H), 3,93 (dd, J = 8,0, 6,7 Hz, 1N), 4,27 (dd, J = 8,0, 6,7 Hz, 1H), 4,73-4,81 (m, 1H), 4,84-4,94 (m, 1H), 5,08 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,27 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 8,45 (s, 1H).	(ESI+) 539,1 (MH+)	(-)
8B		(CDCl₃) δ 1,13-1,20 (m, 2H), 1,26 (s, 9H) 1,41-1,49 (m, 2H), 1,91-2,19 (m, 4H), 2,37-2,50 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 4,71-4,95 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,20 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 8,01-8,06 (m, 2H),	(ESI+) 495,2 (MH+)	

		8,44 (brs, 1H) .		
9B		(CDCl ₃) δ 1,12-1,20 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 2H) 1,95-2,17 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,43-2,54 (m, 6H), 3,07-3,16 (m, 4H), 4,74-4,97 (m, 2H), 7,30 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H) .	(ESI+) 601,1 (MH+)	
10B		(CDCl ₃) δ 1,14-1,21 (m, 2H), 1,43-1,49 (m, 1,91-2,17 (m, 4H), 2,35-2,49 (m, 1H), 2,54-2,68 3H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,71-4,9 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,41 (s, 1H) .	(ESI+) 525,2 (MH+)	
11B		(DMSO-d ₆) δ 1,01-1,19 (m, 4H), 1,82-2,26 4H), 2,42-2,69 (m, 1H), 2,86-2,95 (m, 1H), 4,84-5,10 (m, 2H), 7,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,90-7,94 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 13,3 (s largo, 1H) .	(ESI+) 440,1 (MH+)	

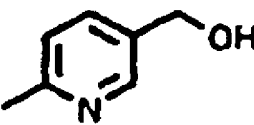
12B		(CDCl ₃) δ 1,12-1,22 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 1,93-2,18 (m, 4H), 240-2,51 (m, 1H), 2,51 (s, 2,53-2,62 (ESI+) (m, 1H), 4,73-4,96 (m, 454,1 2H), 7,34 (d, J = 10,4 Hz, (MH+) 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 8,03-8,07 (m, 2H), 8,72 (s largo, 1 H).	
-----	---	--	--

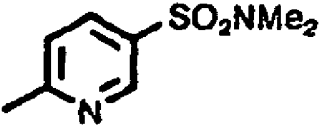
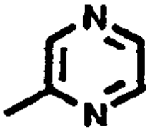
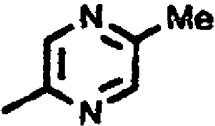
[Quadro 15]

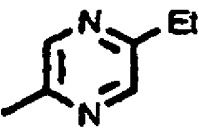
13B		(CDCl ₃) δ 1,15-1,22 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,9 3H), 1,43-1,50 (m, 2H), 1,91-2,19 (m, 2,39-2,52 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,83 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 4,72-4,96 (m, 2H), 7,34 (d, J = 10,4 Hz 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,73 (s largo, 1H)	(ESI+) 468,1 (MH+) =
14B		(CDCl ₃) δ 1,16-1,22 (m, 2H), 1,46-1,50 (m, 1,98-2,20 (m, 4H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,57-2,63 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,90-4,93 (m, 1H), 7,36 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,42-7,45 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,11-8,14 (m 2H), 8,88 (s, 1H)	(ESI+) 516,2 (MH+)
15B		(CDCl ₃) δ 1,09-1,18 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 2H) 1,92-2,18 (m, 4H), 2,34-2,48 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 4,71-4,94 (m, 2H), 7,05 (ddd, J = 8,3, 4,9, 1,2 Hz,	(IEP+) 433,2 (MH+)

		1H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	
16B		(CDCl3) δ 1,08-1,21 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 1,91-2,19 (m, 4H), 2,35-2,49 (m, 1H), 2,47 (s, 2,50-2,60 (m, 1H), 4,69-4,96 (m, 2H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,64 (s largo, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,98-8,04 (m, 2H), 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	(ESI+) 479,2 (MH+)
17B		(CDCl3) δ 0,60-0,73 (m, 2H), 0,93-1,04 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 2H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,91-2,18 (m, 4H), 2,33-2,47 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 4,70-4,94 (m, 2H), 7,10 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H) 7,42-7,46 (m, 2H), 7,62 (brs, 1H), 7,98-8,03 (m, 3H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	(ESI+) 473,2 (MH+)

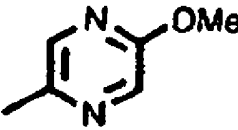
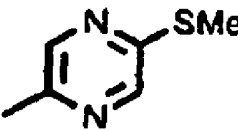
[Quadro 16]

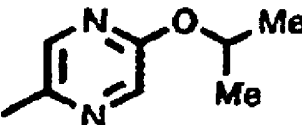
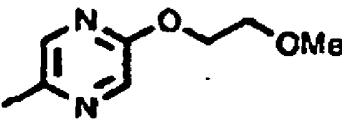
18B		(DMSO-d8) δ 1,03-1,16 (m, 4H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,08-2,22 (m, 2H), 2,50-2,57 (m, 1H) 2,86-2,93 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,85-	(ESI+) 463,2 (MH+)
-----	---	---	--------------------------

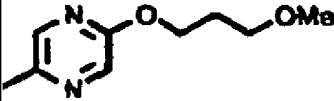
		5,05 (m, 2H), 5,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (dd J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,8Hz, 1H), 10,5 (s, 1H),	
19B		(CDCl ₃) δ 1,12-1,18 (m, 2H), 1,43-1,47 (m, 2H) 1,96-2,17 (m, 4H), 2,41-2,50 (m, 1H), 253-259 (m 1H), 2,73 (s, 6H), 4,75-4,96 (m, 2H), 7,17 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 3,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,4 Hz 1H),	(ESI+) 540,1 (MH+)
20B		(CDCl ₃) δ 1,11-1,18 (m, 2H), 1,42-1,47 (m, 2H) 1,93-2,20 (m, 4H), 2,37-2,60 (m, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 802-806 (m, 2H), 8,18-8,20 (m, 1H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H),	(ESI+) 434,2 (MH+)
21B		(CDCl ₃) δ 1,14 (ddd, J = 14,1, 6,1, 2,3 Hz, 2H), 1,45 (ddd, J = 11,0, 6,1, 1,8 Hz, 2H), 1,94-2,18 (m, 4H), 2,39-2,50 (m, 1H), 2,53 (s, 3H),	(ESI+) 448,2 (MH+)

		2,52-2,59 (m, 1H), 4,74-4,94 (m, 2H), 7,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (brs, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H)	
22B		(CDCl ₃) δ 1,10-1,18 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 1,41-1,47 (m, 2H), 1,91-2,19 (m, 2,37-2,50 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,82 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,54 (brs, 1H), 8,00-8,07 (m, 3H), 9,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H),	(ESI+) 462,2 (MH+)

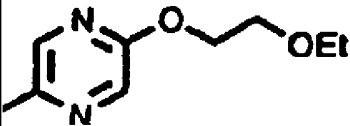
[Quadro 17]

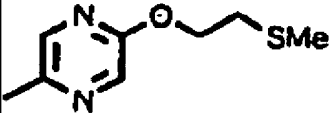
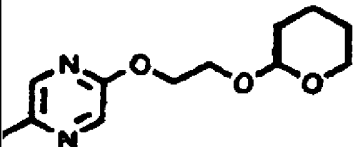
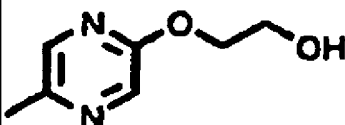
23B		(CDCl ₃) δ 1,11-1,17 (m, 2H), 1,42-1,46 (m, 1,94-2,17 (m, 4H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,73-4,93 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,85 (d, J = 12 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 464,2 (MH+)
24B		(CDCl ₃) δ 1,10-1,17 (m, 2H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,91-2,19 (m, 4H), 2,36-2,49 (m, 1H),	(ES ⁺) 480,1 (MH+)

		2,51-2,65 (m, 4H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,16 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 8,01-8,09 (m, 3H), 9,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H).		
25B		(CDCl ₃) δ 1,11-1,18 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,91-2,18 (m, 4H) 2,35-2,48 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 4,71-4,94 (m, 2H), 5,26 (seq, J = 6,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) (MH+)	492.2
26B		(CDCl ₃) δ 1,14 (ddd, J = 14,1, 6,1, 1,2 Hz, 2H) 1,44 (ddd, J = 9,8, 6,7, 1,8 Hz, 2H), 1,94- 2,18 (m, 4H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,73-3,77 (m, 2H), 4,47-4,51 (m, 2H) 4,72- 4,91 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44 (brs, 1H), 7,46 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 1,2 Hz,	(ESI+) 508,2 (MH+)	

		1H), 8,02 (dt, J = 8,6 Hz, 1,8 Hz, 2H), 9,09 (d, J= 1,2 Hz, 1H).		
27B		(CDCl ₃) δ 1,08-1,18 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 1,92-2,18 (m, 6H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,50-2,60 1H), 3,35 (s, 3H), 3,53 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,41 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,72-4,94 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43 (brs, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,83 (d J = 1,8 Hz, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H), 9,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 522,2 (MH+)	

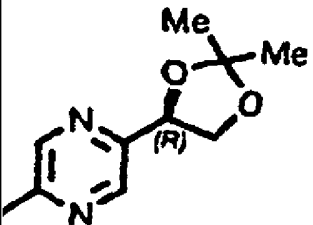
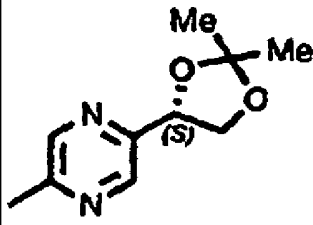
[Quadro 18]

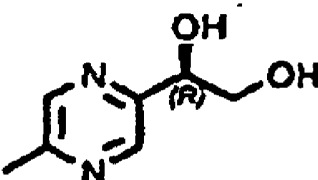
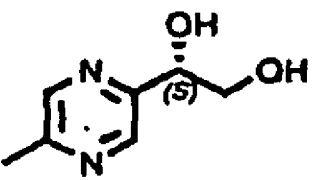
28B		(CDCl ₃) δ 1,11-1,17 (m, 2H), 1,24 (t J = 7,3 Hz 3H), 1,41-1,47 (m, 2H), 1,91-2,19 (m, 2,34-2,48 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,58 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,76-3,81 (m, 2H), 4,44-4,51 (m, 2H), 4,72-4,94 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 8,00-8,05 (m, 2H), 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 522,2 (MH+)	
-----	---	---	--------------------------	--

29B		(CDCl ₃) δ 1,12-1,17 (m, 2H), 1,42-1,46 (m, 2H) 1,94-2,17 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,88 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,51 (t J = 6,7 Hz, 2H), 4,72-4,93 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 3H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,10 (d, J = 1,2 Hz 1H).	(ESI+) 524,1 (MH+)
30B		(CDCl ₃) δ 1,09-1,18 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,48-1,67 (m, 4H), 1,68-1,89 (m, 2H), 1,91-2,21 (m, 4H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H) 3,46-3,56 (m, 1H), 3,75-3,94 (m, 2H), 4,02-4,10 (m, 1H), 4,45-4,56 (m, 2H), 4,68 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,14-7,48 (m, 3H), 7,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d J = 8,6 Hz, 2H), 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H)	(IEP+) 578,2 (MH+)
31B		(CDCl ₃) δ 1,09-1,18 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,92-2,19 (m, 4H), 2,32 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,36-2,50 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 3,94-4,02 (m 2H), 4,44-4,51 (m, 2H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,41-7,50	(ESI+) 494,2 (MH+)

		(m, 3H), 7,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H).	
--	--	--	--

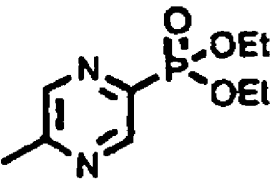
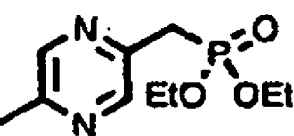
[Quadro 19]

32B		(DMSO-d ₆) δ 1,03-1,10 (m, 3H), 1,12-1,16 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,86-2,01 (m, 2H) 2,10-2,23 (m, 2H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 7,9 6,7 Hz, 1H), 4,86-5,05 (m, 2H), 5,18 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 11,0 (s, 1H),	(ESI+) 534,2 (MH+)	(-)
33B		(DMSO-d ₆) δ 1,03-1,18 (m, 5H), 1,40 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,86-2,01 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H) 2,53-2,60 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 4,85-5,06 (m, 2H), 5,18 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,76	(ESI+) 534,2 (MH+)	(+)

		(d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 1,8Hz, 1H), 11,0 (s, 1H) .		
34B		(DMSO-d6) δ 1,03-1,18 (m, 4H), 1,89-2,01 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,52-2,60 (m, 2,87-2,93 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 4,63 (q, J = 5,1 Hz, H), 4,72 (t, J = 5,8 Hz 1H), 4,86-5,06 (m, 2H), 5,54 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 9,17 (d, J = 1,8Hz, 1H), 10,9 (s, 1H) .	(ESI+) 494,2 1H), (MH+)	(-)
35B		DMSO-d6) δ 1,03-1,16 (m, 4H), 1,85-2,01 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 2H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 4,63 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,85-5,07 (m, 2H), 5,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,46	(ESI+) 494,2 (MH+)	(+)

		(d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 1,8Hz, 1H), 10,9 (s, 1H).		
--	--	---	--	--

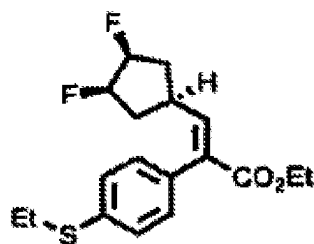
[Quadro 20]

36B		(CDCl ₃) δ 1,11-1,19 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,90-2,21 (m, 4H), 2,37-262 (m, 2H), 4,13-4,34 (m, 4H), 4,73-4,97 (m, 2H), 7,21 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz 2H), 7,77 (brs, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).	(ESI+) 570,2 (MH+)
37B		(CDCl ₃) δ 1,10-1,18 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,92-2,20 (m, 4H), 2,37-2,61 (m, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,42 (s, 1H) 4,04-4,16 (m, 4H), 4,71-4,96 (m, 2H), 7,17 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,60 (s largo, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,23 (t, J = 1,8 Hz 1H), 9,55 (s, 1H).	(ESI+) 584,2 (MH+) =
38B		(CDCl ₃) δ 1,15 (ddd, J = 13,4, 5,5, 1,2 Hz, 2H) 1,44 (ddd, J = 11,4, 5,5, 1,2 Hz, 2H), 1,91-2,14 (m, 4H), 2,31-2,42 (m, 1H), 252-2,59 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,70-4,91 (m, 2H), 6,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H),	(ESI+) 436,2 (MH+)

		7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (brs, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H).	
39B		(CDC13) δ 1,12-1,18 (m, 2H), 1,39-1,46 (m, 1,91-2,14 (m, 4H), 2,32-2,43 (m, 1H), 2,53-2,59 (m 1H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,70-4,92 (m, 2H) 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 450,2 (MH+)
40B		(CDC13) δ 1,12-1,17 (m, 2H), 1,42-1,46 (m, 2H) 1,92-2,14 (m, 4H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 4,25 (dt, J = 26,5, 4,7 Hz, 2H), 4,67 (dt, J = 47,1, 4,9 Hz, 2H), 4,71-4,92 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 468,2 (MH+)

Exemplo 12

Éster etílico do ácido (E)-3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluoro-ciclopentil]-2-[4-(etiltio)fenil]acrílico



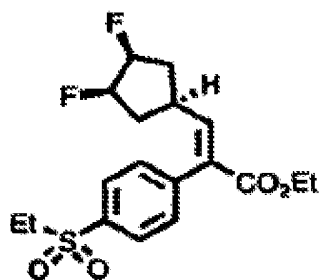
De acordo com o processo descrito no exemplo 1, obteve-se éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-4-(etiltio)fenil]acrílico (773 mg), éster etílico do ácido (Z)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etiltio)fenil]acrílico (498 mg) e éster etílico do ácido 3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etiltio)fenil]acrílico (249 mg) (uma mistura da forma E e da forma Z), a partir iodeto de (1 α , 3 α , 4 α)-(3,4-difluorociclopentil)metiltrifenilfosfônio (3,00 g) e éster etílico do ácido 2-[(4-etiltio)fenil]oxoacético (1,34 g). Destes compostos, utilizou-se na etapa seguinte apenas o composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,88-2,18 (m, 4H), 2,55-2,68 (m, 1H), 2,97 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,22 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,70-4,96 (m, 2H), 6,97 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

EM (IEP $^+$) m/z: 341,1 (MH $^+$).

Exemplo 13

Éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]acrílico



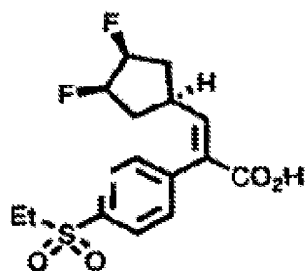
De acordo com o processo descrito no exemplo 2, obteve-se éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]acrílico (335 mg), a partir do éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etiltio)fenil]acrílico (730 mg) obtido no exemplo 12.

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,18-1,40 (m, 6H), 1,90-2,20 (m, 4H), 2,45-2,58 (m, 1H), 3,16 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,24 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H).

EM (IEP^+) m/z : 373,1 (MH^+).

Exemplo 14

Éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]acrílico



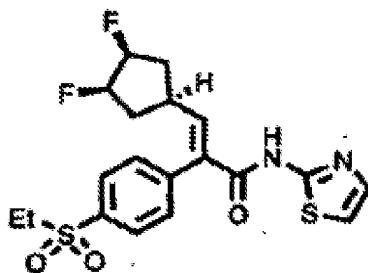
De acordo com o processo descrito no exemplo 4, obteve-se ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]acrílico (420 mg), a partir do éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]acrílico (634 mg) obtido no exemplo 13.

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,88-2,21 (m, 4H), 2,47-2,62 (m, 1H), 3,15 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,71-4,99 (m, 2H), 7,24 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

EM (IEP^+) m/z: 345,1 (MH^+).

Exemplo 15

(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (composto 1C da presente invenção)



De acordo com o processo descrito no exemplo 5, obteve-se (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonyl)fenil]N-(tiazol-2-il)acrilamida (47,4 mg), a partir do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonyl)fenil]acrílico (100 mg) obtido no exemplo 14 e 2-aminotiazol (29,0 mg).

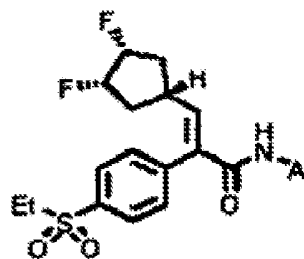
RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,90-2,19 (m, 4H), 2,31-2,45 (m, 1H), 3,23 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,69-4,97 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,54 (s largo, 1H).

EM (IEP^+) m/z : 427,1 (MH^+).

EMAR (IEP^4) para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (MH^+): calcd., 427,09616; encontrado, 427,09624.

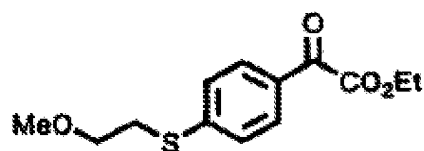
Exemplo 16

Os compostos 2C e 3C da presente invenção foram produzidos de acordo com o procedimento utilizado no exemplo 15.



Exemplo 17

Éster etílico do ácido 2-[4-(2-metoxietiltio)fenil]-2-oxo-
acético



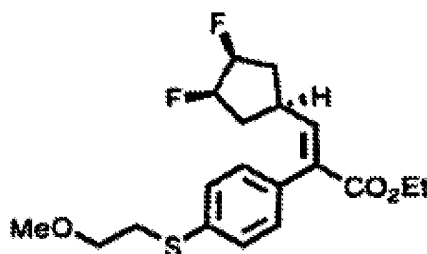
Adicionou-se, gota a gota, cloroglixilato de etilo (8,76 mL) a uma suspensão de cloreto de alumínio (13,2 g, moído) em cloreto de metileno (127 mL), sob agitação e arrefecimento com gelo e adicionou-se, gota a gota, (2-metoxietil)fenilsulfureto (12,0 g). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Verteu-se a mistura reaccional em água gelada (200 ml) e agitou-se a mistura, durante 10 minutos. Separou-se a camada orgânica, lavou-se com uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (40 mL x 3) e lavou-se com salmoura saturada (60 mL). Lavou-se a camada orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna (gel de sílica, hexano : acetato de etilo = 4:1) para se obter éster etílico do ácido 2-[4-metoxietiltio)fenil]2-oxoacético (1,98 g).

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,23 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,65 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).

EM (IEP^+) m/z : 269,1 (MH^+).

Exemplo 18

Éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metoxietiltio)fenil]acrílico



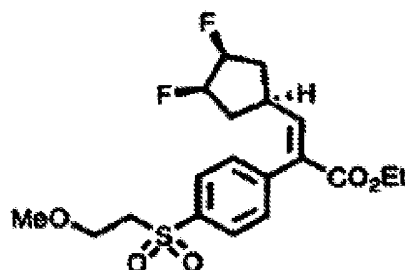
De acordo com o processo descrito no exemplo 1, obteve-se éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metoxietiltio)fenil]acrílico (639 mg), éster etílico do ácido (Z)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metoxietiltio)fenil]acrílico (67 mg) e éster etílico do ácido 3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metoxietiltio)fenil]acrílico (1,01 g) (uma mistura da forma E e da forma Z), a partir de iodeto de (1 α , 3 α , 4 α)-(3,4-difluorociclopentil)-metil-trifenilfosfônio (3,00 g) e éster etílico do ácido 2-[(4-(2-metoxietiltio)fenil]-2-oxoacético (1,51 g), obtido no exemplo 17. Destes compostos, utilizou-se na etapa seguinte apenas o composto do título.

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,86-2,19 (m, 4H), 2,54-2,67 (m, 1H), 3,14 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,22 (q, $J =$

7,1 Hz, 2H), 4,71-4,94 (m, 2H), 6,97 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H).
EM (IEP⁺) m/z: 339,1 (MH⁺).

Exemplo 19

Éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(1-metoxietilsulfonil)fenil]acrílico



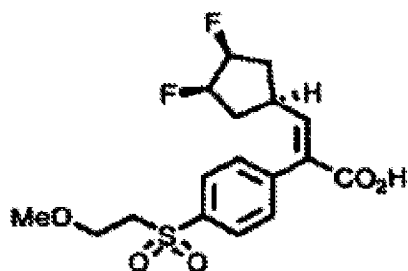
De acordo com o processo descrito no exemplo 2, obteve-se éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metoxietilsulfonil)fenil]acrílico (573 mg), a partir de éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metoxietiltio)fenil]acrílico (600 mg) obtido no exemplo 18.

RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,90-2,18 (m, 4H), 2,45-2,57 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,42 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

EM (CI⁺) m/z: 403,1 (MH⁺).

Exemplo 20

Ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]acrílico



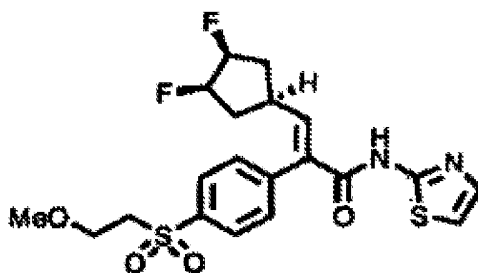
De acordo com o processo descrito no exemplo 4, obteve-se ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]acrílico (428 mg), a partir de éster etílico do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]acrílico (550 mg) obtido no exemplo 19.

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,91-2,19 (m, 4H), 2,49-2,61 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,74-4,96 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H).

EM (CI^+) m/z : 375,1 (MH^+).

Exemplo 21

(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida



De acordo com o processo descrito no exemplo 5, obteve-se ácido (E)-3-((1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)-acrilamida (44,8 mg), a partir do ácido (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)-fenil]acrílico (100 mg) obtido no exemplo 20 e 2-aminotiazol (26,7 mg).

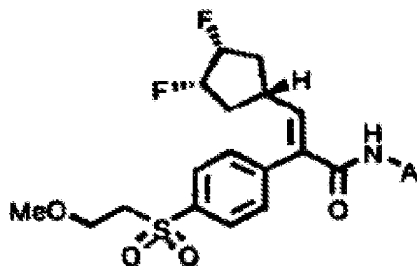
RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,90-2,20 (m, 4H), 2,38-2,52 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,48 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,72-4,95 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 8,63 (s largo, 1H).

EM (IEP^+) m/z : 457,1 (MH^+).

EMAR (IEP^+) para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (MR^+): calcd., 457,10673; encontrado, 457,10653.

Exemplo 22

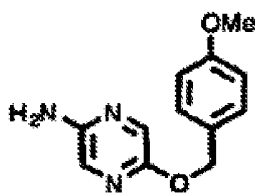
Os compostos 2D e 3D da presente invenção foram produzidos de acordo com o procedimento utilizado no exemplo 21.



Exemplo 23

2-(5-{(E)-2-[4-(Ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}pirazin-2-iloxi)acetato de etilo

Primeira etapa 5-(4-Metoxibenziloxi)pirazin-2-amina



Adicionou-se hidreto de sódio (produto oleoso a 60 %) (78,8 mg) a álcool 4-metoxibenzílico (2,14 mL), à temperatura ambiente, em atmosfera de árgon e agitou-se a msistura, durante 30 minutos, nas mesmas condições. Em seguida, transferiu-se a mistura reacional para um tubo de metal selado. Adicionou-se pós de cobre (146 mg) e 2-amino-5-bromopirazina (300 mg) e aqueceu-se a mistura resultante, a 160 °C, durante cerca de 6 horas. Após o arrefecimento, verteu-se amónia aquosa a 25 % e água na solução reacional. Agitou-se a mistura reaccional, durante 1 h, à temperatura ambiente e depois filtrou-se através de celite. Adicionou-se água (20 mL) ao filtrado e extraiu-se a mistura resultante com acetato de etilo (20 mL × 3). Lavou-se a camada orgânica com salmoura saturada (50 ml). Secou-se a camada orgânica lavada, com sulfato de sódio anidro e

filtrou-se e depois eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (dissolvente de eluição: hexano: acetato de etilo = 3:1) para se obter 5-(4-metoxibenziloxi)pirazin-2-amina (104 mg).

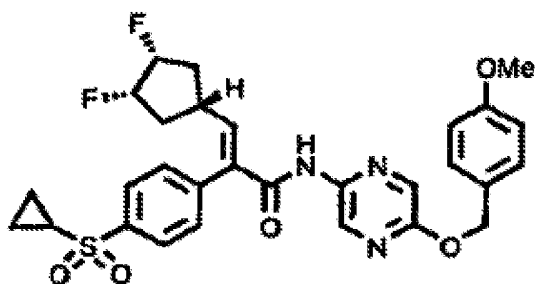
RMN do ^1H (CHCl_3 , 400 MHz) 3,81 (s, 3H), 4,12 (brs, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

EM (IE) m/z : 231,1 (M^+)

EMAR (IE) para $\text{C}^{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): calcd., 231,1008; encontrado, 231,0988.

Segunda etapa

(E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(4-metoxibenziloxi)pirazin-2-il]-acrilamida



Adicionou-se, gota a gota, uma solução de 5-(4-metoxi-benziloxi)pirazin-2-amina (90 mg) em piridina anidra (0,49 mL), à temperatura ambiente, em atmosfera de árgon, a uma solução de um ácido clorídrico (146 mg) da (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida obtida no exemplo 10 em tetra-hidrofurano anidro (0,49 mL) e agitou-se a mistura resultante, durante cerca de 2 horas, à temperatura ambiente. Adicionou-se á mistura reacional acetato de etilo e depois lavou-se a mistura com uma solução aquosa a 10 % de ácido cítrico. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (10 mL x 2) e depois lavou-se com salmoura saturada (10 mL). Secou-se a camada orgânica lavada, com sulfato de sódio anidro e filtrou-se e depois eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (dissolvente de eluição: hexano : acetato de etilo = 1:1) para se obter (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(4-metoxibenziloxi)-pirazin-2-il]acrilamida (160 mg).

RMN do ^1H (CHCl_3 , 400MHz) 1,10-1,17 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,94-2,20 (m, 4H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,72-4,94 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (s largo, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz,

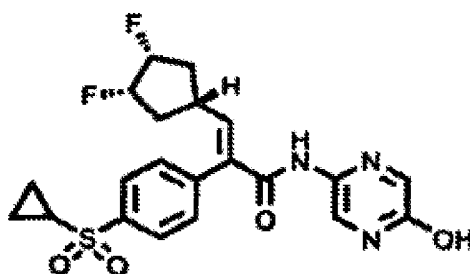
2H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 9,13 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

EM (IEP⁺) m/z: 570,2 (MH⁺).

EMAR (IEP⁺) para C₂₉H₃₀F₂N₃O₅S (MH⁺): calcd., 570,18742; encontrado, 570,18681.

Terceira etapa

(E)-2-[4-(Ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-hidroxipirazin-2-il)acrilamida

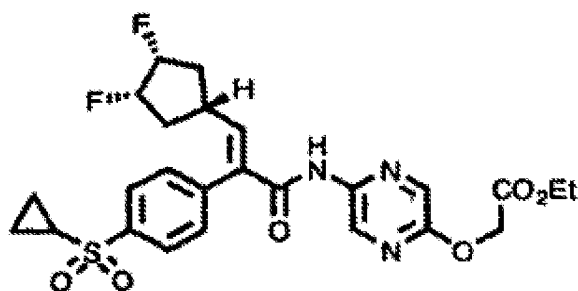


Adicionou-se ácido trifluoroacético (1 mL), à temperatura ambiente, em atmosfera de argon, a uma solução de (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(4-metoxibenziloxi)pirazin-2-il]acrilamida (100 mg) em diclorometano anidro (1 mL) e agitou-se a mistura resultante, durante 5 minutos. Adicionou-se à mistura reacional uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio para ajustar o pH para 8. Extraíu-se depois a mistura reaccional com clorofórmio (20 ml x 2). Lavou-se a camada orgânica com salmoura saturada (20 ml). Secou-se a camada orgânica lavada, depois secou-se com sulfato de sódio anidro e filtrou-se e depois eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (dissolvente de eluição: clorofórmio : acetona = 5:1) para se obter (E)-2-[4-

ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-ciclopentil]-N-[5-(hidroxipirazin-2-il)acrilamida (41 mg).
 RMN do ^1H (CHCl_3 , 400 MHz) 1,11-1,18 (m, 2H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,92-2,18 (m, 4H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 4,74-4,95 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 7,28 (brs, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).
 EM (IEP^+) m/z : 450,1 (MH^+).
 EMAR (IEP^+) para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (MH^+): calcd., 450,12991; encontrado, 450,12959.

Quarta etapa

2-(5-{(E)-2-[4-(Ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}pirazin-2-iloxi)acetato de etilo



Adicionou-se bromoacetato de etilo (74 μL) e óxido de prata (2,9 mg), à temperatura ambiente, em atmosfera de árgon, a uma solução de (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)-fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-hidroxipirazin-2-il)acrilamida (150 mg) em tolueno anidro (5 mL) e aqueceu-se a mistura resultante e agitou-se, durante cerca de 22 horas, a 100 $^{\circ}\text{C}$, em atmosfera de árgon. Arrefeceu-se a mistura reaccional e depois filtrou-se através de celite. Após a filtração, eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo

obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (dissolvente de eluição: clorofórmio : acetona = 5:1) para se obter (E)-2-[4-ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-acrilamida}pirazin-2-iloxi)-acetato de etilo (35 mg). IV (ATR) 3300, 2983, 1746, 1666, 1603, 1519, 1400, 1375, 1353, 1316, 1292, 1208, 1186, 1140, 1087, 1044, 1025, 994, 972 cm⁻¹.

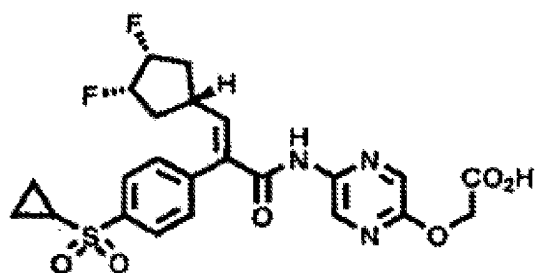
RMN do ¹H (CHCl₃, 400 MHz) 1,11-1,18 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,92-2,20 (m, 4H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 4,24 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (s largo, 1H), 7,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 9,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

EM (IEP⁺) m/z: 536,2 (MH⁺).

EMAR (IEP⁺) para C₂₅H₂₈F₂N₃O₆S (MH⁺): calcd., 536,16696; encontrado, 536,16654.

Exemplo 24

Ácido 2-(5-{(E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}pirazin-2-iloxi)acético



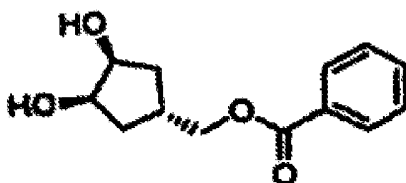
IV (ATR) 3304, 2942, 2535, 1729, 1665, 1609, 1520, 1469, 1437, 1360, 1314, 1288, 1239, 1200, 1177, 1141, 1071, 1048, 1028, 994, 973 cm^{-1} . RMN do ^1H (DMSO, 400 MHz) 1,00-1,18 (m, 4H), 1,81-2,00 (m, 2H), 2,06-2,25 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,83-5,06 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 10,7 (s, 1H), 13,0 (s largo, 1H). EM (IEP $^+$) m/z: 508,1 (MH $^+$). EMAR (IEP $^+$) para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (MH $^+$): calcd., 508,13539; encontrado, 508,13523.

Exemplo de referência 1

Iodeto de (1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentilmetiltri-fenilfosfônio

Primeira etapa

Benzoato de [(1 α , 3 β , 4 β)-3,4-di-hidroxiciclopentil]metilo



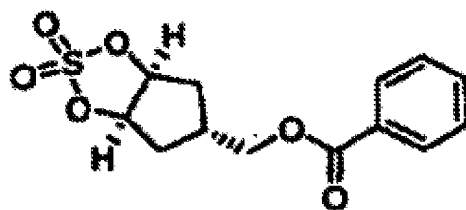
Dissolveu-se N-óxido de N-metilmorfolina (solução aquosa a 50 %, 22,0 mL) e tetróxido de ósmio (uma solução a 2,5 % em t-butanol, 1,90 mL) em acetona (190 mL). Adicionou-se, gota a gota, à solução preparada, uma solução de benzoato de (3-ciclopenten-1-il)metilo (W093/18009 tradução japonesa do pedido de patente internacional PCT No. Hei 7-506816) (20,2 g) em acetona (125 mL) ao longo de 105 minutos, sob agitação e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 15 horas. Adicionou-se à mistura reacional clorofórmio (310 mL) e água (190 mL) e recolheu-se a camada orgânica. Lavou-se a camada orgânica recolhida, sequencialmente, com 1 mole/L de ácido clorídrico (2 × 90 mL), água (90 mL) e uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (60 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se a pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo tolueno (120 mL) e recolheram-se os cristais precipitados, por filtração, para se obter benzoato de [(1 α , 3 β , 4 β)-3,4-di-hidroxiciclopentil]metilo (16,9 g).

RMN do ^1H (CDCl_3) δ 1,71-1,78 (m, 2H), 2,95-2,02 (m, 2H), 2,27 (largo, 2H), 2,75-2,87 (m, 1H), 4,19-4,23 (m, 4H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 8,01-8,04 (m, 2H), 8,01-8,04 (m, 2H).

Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida para se obter uma mistura de benzoato de [(1 α , 3 β , 4 β)-3,4-di-hidroxíciclopentil]metilo e benzoato de [(1 β , 3 β , 4 β)-3,4-di-hidroxíciclopentil]metilo (4,23 g, numa proporção de 1:2 determinada pela proporção da integração da RMN do ^1H). RMN do ^1H (CDCl_3) δ 1,58-1,65 (m, 1,3H), 1,71-1,78 (m, 0,7H), 1,96-2,17 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 4,09-4,32 (m, 4H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 1H), 8,01-8,06 (m, 2H).

Segunda etapa

S,S-dióxido de benzoato de (3 $\alpha\alpha$, 5 α , 6 $\alpha\alpha$)-(tetra-hidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo



Fez-se uma suspensão de [(1 α , 3 β , 4 β)-3,4-di-hidroxíciclopentil]metilbenzoato (5,00 g) em tetracloreto de carbono (75 mL). Adicionou-se à suspensão cloreto de tionilo (1,90 mL) e aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, sob agitação, durante 1,5 horas. Adicionou-se à mistura reacional mais cloreto de tionilo (0,50 mL) e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, sob agitação, durante 1 hora. Concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo tolueno (25 mL). Concentrou-se a mistura, a pressão reduzida e secou-se, a pressão reduzida, para se obter S-óxido de benzoato de (3 $\alpha\alpha$, 5 α , 6 $\alpha\alpha$)-(tetra-hidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo (6,09 g). Misturou-se o S-óxido de benzoato de (3 $\alpha\alpha$, 5 α , 6 $\alpha\alpha$)-(tetra-hidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo obtido (4,27 g) com

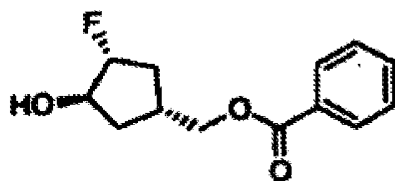
acetonitrilo (30 mL) e tetracloreto de carbono (30 mL). Adicionou-se à mistura periodato de sódio (6,46 g), hidrato de cloreto de rutênio (31,3 mg) e depois água (30 mL) e agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Adicionou-se à mistura reacional diclorometano (50 mL) e eliminaram-se os materiais insolúveis por filtração. Depois separou-se a camada orgânica do filtrado e extraiu-se a camada aquosa com diclorometano (50 mL). Combinou-se a camada orgânica e o extrato de diclorometano. Lavou-se a solução combinada com 1 mole/L de uma solução aquosa de tio-sulfato de sódio (2 x 40 mL) e depois com água (2x40 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se, a pressão reduzida. Secou-se o resíduo a pressão reduzida para se obter S,S-dióxido de benzoato de (3 α , 5 α , 6 α)-(tetra-hidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo (4,35 g).

EM (CI⁺) m/z: 299 (MH⁺).

EMAR (CI⁺) para C₁₃H₁₅O₆S (MH⁺): calcd, 299,0589; encontrado, 299,0593.

Terceira etapa

Benzoato de [(1 α , 3 α , 4 β)-3-fluor-4-hidroxiciclopentil]-metilo

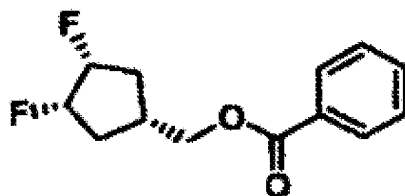


Dissolveu-se hidrato de fluoreto de tetrabutilamônio (571 mg) em acetonitrilo anidro (5 mL) e concentrou-se a solução preparada, a pressão reduzida. Repetiu-se o mesmo procedimento mais duas vezes e secou-se o resíduo, a pressão reduzida, 40 °C, durante 45 minutos. Dissolveu-se o resíduo resultante em acetonitrilo desidratado (5 mL). Adicionou-se à solução preparada S,S-dióxido de benzoato de (3α, 5α, 6α)-(tetra-hidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo (500 mg) e aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, sob agitação, durante 45 minutos. Depois concentrou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em etanol (5 mL) e adicionou-se ácido sulfúrico (0,15 mL). Aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, sob agitação, durante 10 minutos e concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (40 mL). Lavou-se a solução resultante com uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (5 mL) e depois com salmoura saturada (5 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: hexano / acetato de etilo = 1:1) para se obter benzoato de (1α, 3α, 4β)-3-fluoro-4-hidroxíciclopentil]metilo (342 mg). EM (IE) m/z: 238 (M⁺).

EMAR (IE) para C₁₃H₁₅FO₃ (M⁺): calcd, 238,1005; encontrado, 238,1046.

Quarta etapa

Benzoato de [(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorciclopentil]metilo



Dissolveu-se benzoato de [(1 α , 3 β , 4 β)-3-fluoro-4-hidroxíciclopentil]metilo (326 mg) em tetra-hidrofurano anidro (5 mL). Adicionou-se à mistura preparada uma solução de trifluoreto de bis(2-metoxietil)amino-enxofre (455 mg) em tetra-hidrofurano anidro (2 mL) e aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, sob agitação, durante 1,5 horas. Adicionou-se a mistura reacional a uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (10 mL) e extraiu-se a solução resultante com acetato de etilo (2 x 30 mL). Combinaram-se os extratos de acetato de etilo, lavaram-se com salmoura saturada, (2 x 10 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: hexano / acetato de etilo = 4:1) para se obter benzoato de (1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-ciclopentil]metilo (233 mg).

EM (CI⁺) m/z: 241 (MH⁺).

EMAR (CI⁺) para C₁₃H₁₅F₂O₂ (MH⁺): calcd, 241,1040; encontrado, 241,1043.

Quinta etapa

[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-Difluorciclopentil]metanol



Dissolveu-se benzoato de (1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-ciclopentil)metilo (221 mg) em etanol (3 mL). Adicionou-se à solução preparada uma solução de carbonato de potássio (191 mg) em água (1 mL) e aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, sob agitação, durante 4 horas. Concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: hexano / acetato de etilo = 1:2) para se obter (1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-ciclopentil]metanol (123 mg).

EM (CI⁺) m/z: 137 (MH⁺).

EMAR (CI⁺) para C₆H₁₁F₂O (CI⁺): calcd., 137,0778; encontrado, 137,0801.

Sexta etapa

Iodeto de (1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentilmetilo



Adicionou-se iodo (120 mg) a uma solução de imidazol (64,5 mg) e trifenilfosfina (124 mg) em diclorometano (2,0 mL), sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois adicionou-se à mistura resultante uma solução de (1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-ciclopentil]metanol (43,0 mg) em dicloro-metano (0,5 mL) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 4 horas e eliminaram-se os materiais

insolúveis por filtração. Purificou-se o resíduo obtido por concentração do filtrado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica para se obter iodeto de (1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-ciclopentil]metilo (28,0 mg). EM (IE) m/z: 246 (M⁺).

EMAR (IE) para C₆H₉F₂I (M⁺): calcd, 245,9717; encontrado, 245,9741.

Sétima etapa

Iodeto de (1 α , 3 α , 4 α)-(3,4-difluorciclopentil)metiltrifenilfosfônio

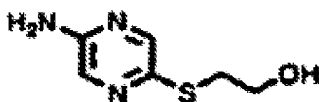


Misturou-se iodeto de (1 α , 3 α , 4 α)-(3,4-difluoro-ciclopentil]metilo (9,84 g), trifenilfosfina (12,6 g) e acetonitrilo (3 mL) e agitou-se, a 90 a 95 °C, durante 4 horas. Adicionou-se à mistura reacional acetonitrilo (2 mL) e agitou-se mais a mistura, a 90 a 95 °C, durante 20 horas. Depois de se arrefecer, adicionou-se à mistura reacional éter de dietilo (50 mL) e recolheram-se os cristais precipitados por filtração. Fez-se uma suspensão dos cristais recolhidos em éter de dietilo (50 mL) e filtrou-se a suspensão para recolher os cristais. Lavaram-se os cristais recolhidos com uma quantidade apropriada de éter de dietilo e secaram-se, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (20 g).

RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,72-1,85 (m, 2H), 2,17-2,29 (m, 2H), 2,69-2,82 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 7,3, 2,4 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 7,3, 2,4 Hz, 1H), 4,74-4,92 (m, 2H), 7,31-7,90 (m, 15H).

Exemplo de referência 2

2-(5-Aminopirazin-2-iltio)etanol



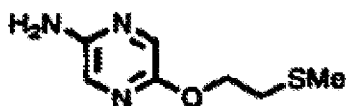
De acordo com o processo descrito em WO2004/052869, adicionou-se 2-hidroxi-1-etanotiol (0,93 mL) e tetraquis-(trifenildosdino)paládio (3,39 g) a uma solução de 2-amino-5-bromopirazina (1,00 g, 5,75 mmole) em N,N-dimetilformamida (15,1 mL), e aqueceu-se a mistura e agitou-se, a 120 °C num tubo selado, durante cerca de 3 horas. Após o arrefecimento, diluiu-se a mistura reacional com água e extraiu-se com uma solução mista (diclorometano : etanol = 5:1) (100 mL x 6). Secou-se a camada orgânica, com sulfato de sódio anidro e filtrou-se e o dissolvente evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (hexano : acetato de etilo = 1:1, depois acetato de etilo e depois acetato de etilo : metanol = 10:1) e recristalizou (utilizando clorofórmio) para se obter o composto do título sob a forma de cristais amarelos em forma de agulhas (470 mg, rendimento: 44 %).

EM (IE⁺) m/z: 171 (M⁺).

EMAR (IE⁺) para C₆H₉N₃OS (M⁺): calcd, 171,0466; encontrado, 171,0451.

Exemplo de referência 3

5-[2-(Metiltio)etoxi]pirazin-2-amina



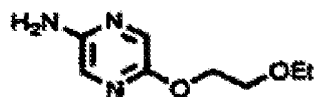
De acordo com o processo descrito em WO2007007886, adicionou-se hidreto de sódio (produto oleoso a 50 %) (314 mg) a metiltioetanol (7,88 mL), sob arrefecimento com gelo e agitou-se e depois adicionou-se cobre (490 mg) e 2-amino-5-bromopirazina (1,00 g). Colocou-se a mistura reacional numa autoclave e aqueceu-se e agitou-se, a 160 °C durante cerca de 5 horas. Depois de se arrefecer, dilui-se a mistura reacional com água (50 mL) e acetato de etilo (50 mL) e adicionou-se à mistura reacional amónia aquosa a 25 % (2 mL) para a tornar básica. Filtrou-se a mistura reacional através de celite e separou-se a camada orgânica e a camada aquosa. Extraíu-se a camada aquosa com acetato de etilo (50 mL x 2) e combinaram-se os extratos e a camada orgânica, secaram-se com sulfato de sódio anidro e filtraram-se. O dissolvente evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica (hexano : acetato de etilo = 1:1) e depois por CCF preparativa (clorofórmio : metanol = 10:1, depois em gel de sílica NH, hexano : acetona = 3:1) para se obter o composto do título sob a forma de cristais brancos em pó (59,2 mg, rendimento: 6 %).

EM (IE⁺) m/z: 185 (M⁺)

EMAR (IE⁺) para C₇H₁₁N₃OS (M⁺): calcd, 185,0623; encontrado, 185,0613.

Exemplo de referência 4

5-(2-Etoxietoxi)pirazin-2-amina



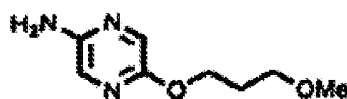
De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 3, obteve-se o composto do título, sob a forma de cristais amarelos (1,50 g, rendimento: 41 %) a partir de 2-amino-5-bromopirazina (3,48 g) e etoxietanol (36,0 g).

EM (IE⁺) m/z: 183 (M⁺).

EMAR (IE⁺) para C₈H₁₃N₃O₂ (M⁺): calcd, 183,1008; encontrado, 183,0996.

Exemplo de referência 5

5-(3-Metoxipropoxi)pirazin-2-amina



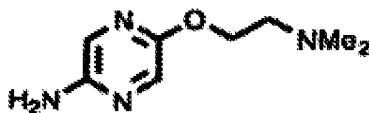
De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 3, obteve-se o composto do título, sob a forma de cristais amarelos (644 mg, rendimento: 18 %), a partir de 2-amino-5-bromopirazina (3,48 g) e metoxipropanol (18,0 g).

EM (IE⁺) m/z: 183 (M⁺).

EMAR (IE⁺) para C₈H₁₃NO₂ (M⁺): calcd., 183,1008; encontrado, 183,1011.

Exemplo de referência 6

5-[2-(Dimetilamino)etoxil]pirazin-2-amina



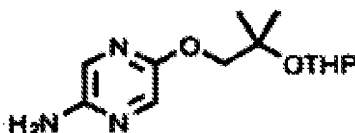
De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 3, obteve-se o composto do título, sob a forma de um óleo amarelo (121 mg, rendimento: 23 %) a partir de 2-amino-5-bromopirazina (500 mg) e 2-(dimetilamino)etanol (2,56 g).

EM (CI) m/z : 183 (MH^+).

EMAR (CI) para $C_8H_{15}N_4O$ (MH^+): calcd, 183,1246; encontrado, 183,1242. RMN do 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,33 (s, 6H), 2,70 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,12 (brs, 2H), 4,31 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H). IV (ATR): 1280, 1630, 3330 cm^{-1} .

Exemplo de referência 7

5-[2-Metil-2-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]pirazin-2-amina



De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 3, obteve-se o composto do título, sob a forma de cristais de pó castanho (60 mg, rendimento: 13 %) a partir de 2-amino-5-bromopirazina (299 mg) e 2-metil-2-[(tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi]-1-propanol (1,50 g). EM (CI) m/z : 268 (MH^+).

EMAR (CI) para $C_{13}H_{22}N_3O_3$ (MH^+): calcd., 268,1661; encontrado, 268,1645.

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (s, 6H), 1,46-1,52 (m, 4H), 1,59-1,72 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 1H), 3,43 (td, $J = 8,3, 4,3$ Hz, 1H), 3,94 (ddd, $J = 11,6, 5,2, 3,7$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,88 (q, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

IV (ATR): 1620, 1487, 1379 cm^{-1} .

Exemplo de referência 8

1-[2-(Dimetilamino)2-metilpropil]-1H-pirazol-3-amina



Adicionou-se hidreto de sódio (156 mg) a uma solução de 3-nitro-1H-pirazol (196 mg) em DMF anidro (2 mL), sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. Adicionou-se à mistura resultante uma solução de 1-cloro-N,N,2-trimetilpropan-2-amina em DMF (0,52 ml) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante cerca de 24 horas. Adicionou-se à mistura reacional uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (25 ml) e acetato de etilo (25 ml) e agitou-se, sob arrefecimento com gelo. Separou-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura saturada (100 ml), secou-se sobre sulfato de sódio anidro e filtrou-se e concentrou-se o filtrado, a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (gel de sílica esferas neutras), acetato de etilo : hexano = 1:1) para se obter N,N,2-trimetil-1-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-amina sob a forma de cristais de pó amarelo (90,9 mg, rendimento: 25 %).

EM (CI) m/z: 213 (MH^+).

EMAR (CI) para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ (MH^+): calcd., 213,1352; encontrado, 213,1314.

Dissolveu-se N,N,2-trimetil-1-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-amina (70,6 mg) numa solução mista (etanol - acetato de etilo, 4:1, 5 mL). Depois, adicionou-se à solução preparada paládio em carvão a 10 % (7 mg) e submeteu-se a solução a uma redução catalítica a 101 kPa, durante cerca de 2 horas. Filtrou-se a mistura reaccional através de Celite e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (gel de sílica NH, acetato de etilo : hexano = 1:1) para se obter o composto do título sob a forma de um óleo amarelo (56,8 mg, rendimento: 94 %). EM (CI) m/z: 183 (MH^+).

EMAR (CI) para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4$ (MH^+): calcd., 183,1610; encontrado, 183,1615.

RMN do ^1H (400 MHz CDCl_3) δ 1,50 (s, 6H), 2,03 (s, 6H), 2,53 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 5,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H). IV (ATR): 1617, 1541, 1492 cm^{-1} .

Exemplo de referência 9

5-(2-Bromoetiltio)tiazol-2-amina



Adicionou-se trifenilfosfina (12,1 g), imidazol (3,86 g) e tetrabrometo de carbono (4,44 g) a uma suspensão de 5-(2-hidroxietiltio)tiazol-2-amina (2,00 g) em cloreto de metileno (74,6 mL), sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura, sob arrefecimento com gelo, durante 4 horas.

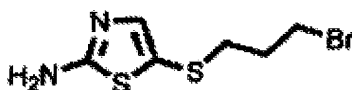
Adicionou-se à mistura reacional cloreto de metileno (200 mL) e água (100 mL) e extraiu-se a mistura. Lavou-se a camada orgânica com salmoura saturada (100 ml), secou-se com sulfato de sódio anidro e filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (gel de sílica esférico neutro), acetato de etilo : hexano = 1:10 e depois a 1:2) e lavou-se com hexano para se obter o composto do título, sob a forma de cristais em pó branco (1,06 g, rendimento: 39 %).

EM (IE) m/z: 238 (M^+).

EMAR (IE⁺) para $C_5H_7BrN_2S_2$ (M^+): calcd., 237,9234; encontrado, 237,9212.

Exemplo de referência 10

5-(3-Bromopropiltio)tiazol-2-amina



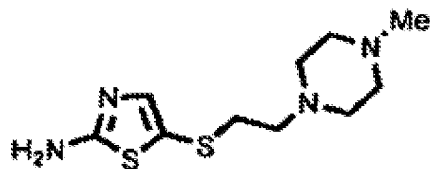
De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 9, obteve-se o composto do título, sob a forma de um óleo amarelo (450 mg, rendimento: 7 %) a partir de 5-(3-hidroxipropiltio)tiazol-2-amina (5,00 g).

EM (IEP) m/z: 253 (MH^+).

EMAR (IEP) para $C_6H_{10}BrN_2S_2$ (M^+): calcd., 252,94688; encontrado, 252,94629.

Exemplo de referência 11

5-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)etiltio]tiazol-2-amina



Adicionou-se 1-metilpiperazina (3,47 mL) ao composto obtido no exemplo de referência 9 (150 mg) e aqueceu-se a mistura e agitou-se, a 60 °C, durante 2 horas. Depois de se arrefecer, concentrou-se a mistura reaccional, a pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo cloreto de metileno (10 mL) e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (10 mL) e extraiu-se a mistura. Repetiu-se a extração, duas vezes e lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura saturada, (7 ml), secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se a pressão reduzida. Lavou-se o produto amorfo obtido com éter diisopropílico para se obter o composto do título, sob a forma de cristais brancos em pó (137 mg, rendimento: 84 %). Ponto de fusão 106-108 °C

IEEM m/z: 258 (M^+).

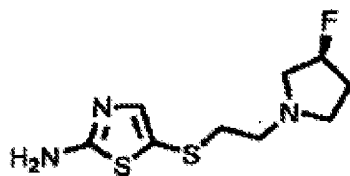
EMAR (IE) para $C_{10}H_{16}N_4S_2$ (M^+): calcd., 258,0973; encontrado, 258,0978.

RMN do 1H (400 MHz $CDCl_3$) δ 2,28, (s, 3H), 2,35-2,57 (m, 8H), 2,61 (dd, $J = 8,0, 4,3$ Hz, 2H), 2,77 (dd, $J = 8,0, 4,3$ Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,09 (s, 1H).

IV (ATR): 1653, 1527, 1485 cm^{-1} .

Exemplo de referência 12

(S)-5-[2-(3-Fluoropirrolidin-1-il)etiltio]tiazol-2-amina



De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 11, obteve-se o composto do título, sob a forma de cristais de pó branco (82,3 mg, rendimento: 40 %), a partir do composto obtido no exemplo de referência 9 (200 mg), cloridrato de (S)-3-fluoropirrolidina (210 mg) e trietilamina (0,50 mL).

Ponto de fusão 144-145 °C

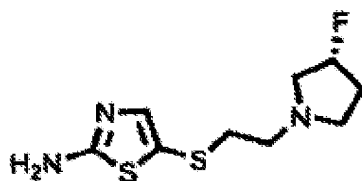
$[\alpha]_D^{24}$ -4° (c0,41, DMSO)

IEEM m/z: 247 (M^+).

EMAR (IE) para $C_9H_{14}FN_3S_2$ (M^+): calcd, 247,0613; encontrado, 247,0646. RMN do 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,94-2,22 (m, 2H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,70-2,91 (m, 7H), 4,99 (s, 2H), 5,06-5,25 (m, 1H), 7,10 (s, 1H). IV (ATR): 1649, 1533, 1491 cm^{-1} .

Exemplo de referência 13

(R)-5-[2-(3-Fluoropirrolidin-1-il)etiltio]thiazol-2-amina



De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 11, obteve-se o composto do título, sob a forma de cristais de pó branco (98,8 mg, rendimento: 48 %), a partir do composto obtido no exemplo de referência 9

(200 mg), cloridrato de (R)-3-fluoropirrolidina (210 mg) e trietilamina (0,50 mL).

Ponto de fusão 147 °C

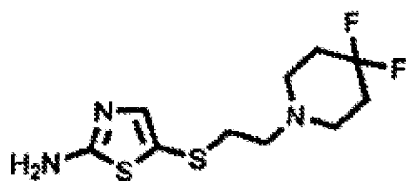
$[\alpha]_D^{23} +3^\circ$ (c0,43. DMSO)

IEEM m/z: 247 (M^+).

EMAR (IE) para $C_9H_{14}FN_3S_2$ (M^+): calcd., 247,0613; encontrado, 247,0622. RMN do 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,94-2,22 (m, 2H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,70-2,91 (m, 7H), 4,99 (s, 2H), 5,06-5,25 (m, 1H), 7,10 (s, 1H). IV (ATR): 1649, 1533, 1491 cm^{-1} .

Exemplo de referência 14

5-[2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etiltio]tiazol-2-amina



De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 11, obteve-se o composto do título, sob a forma de cristais de pó branco (68,9 mg, rendimento: 30 %), a partir do composto obtido no exemplo de referência 9 (200 mg), cloridrato de 4,4-difluoropirrolidina (263 mg) e trietilamina (0,50 mL).

Ponto de fusão 127 °C (éter di-isopropílico)

IEEM m/z: 279 (M^+).

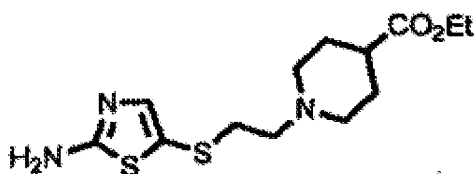
EMAR (IE) para $C_{10}H_{15}F_2N_3S_2$ (M^+): calcd., 279,0675; encontrado 279,0679.

RMN do 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,93-2,06 (m, 4H), 2,56 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 2,64 (dd, J = 8,9, 5,8 Hz, 2H), 2,76 (dd, J = 8,9, 5,8 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,08 (s, 1H).

IV (ATR): 1609, 1519, 1478 cm^{-1} .

Exemplo de referência 15

Éster etílico do ácido 1-[2-(2-aminotiazol-5-iltio)etil]-piperidino-4-carboxílico



De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 11, obteve-se o composto do título, sob a forma de cristais de pó branco (150 mg, rendimento: 76 %), a partir do composto obtido no exemplo de referência 9 (150 mg) e éster etílico do ácido piperidino-4-carboxílico (4,83 mL).

Ponto de fusão 80-81 °C

EM (CI) m/z: 316 (MH⁺).

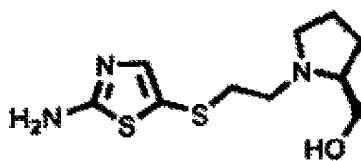
EMAR (CI) para C₁₃H₂₂N₃O₂S₂ (MH⁺): calcd., 316,1153; encontrado, 316,1141.

RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,08 (s, 1H).

IV (ATR): 1707, 1524, 1448 cm⁻¹.

Exemplo de referência 16

(S)-[1-[2-(2-Aminotiazol-5-iltio)etil]pirrolidin-2-il]metanol



De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 11, obteve-se o composto do título, sob a forma de cristais de pó branco (130 mg, rendimento: 80 %), a partir do composto obtido no exemplo de referência 9 (150 mg) e (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (3,10 mL).

Ponto de fusão 98-99 °C

$[\alpha]_D^{24} -90^\circ$ (c0,54, CHCl₃).

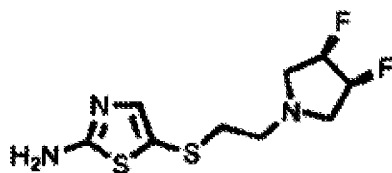
EM (CI) m/z: 260 (MH⁺).

EMAR (CI) para C₁₀H₁₈N₃OS₂ (MH⁺): calcd., 260,0891; encontrado, 260,0892.

RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,70-1,95 (m, 4H), 2,27 (q, J = 8,6 Hz, 1H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 7,12 (s, 1H). IV (ATR): 3161, 1516, 1498 cm⁻¹.

Exemplo de referência 17

5-[2-[cis-3,4-Difluoropirrolidin-1-il]etil]tio]tiazol-2-amina



De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 11, obteve-se o composto do título, sob a forma de cristais de pó branco (35,0 mg, rendimento: 19 %). Mais especificamente, utilizou-se o composto obtido no exemplo

de referência 9 (200 mg), cloridrato de cis-3,4-difluoropirrolidina (100 mg) e di-isopropilamina (141 mg) para a reação e adicionou-se iodeto de potássio (12 mg) durante a reação.

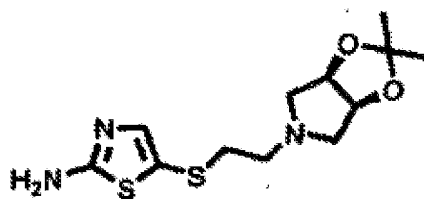
EM (CI) m/z: 266 (MH^+).

EMAR (IEP+) para $C_9H_{14}F_2N_3S_2$ (MH^+): calcd., 266,0597; encontrado, 266,0577.

RMN do 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,71-2,80 (m, 4H), 2,81-2,94 (m, 2H), 3,04-3,14 (m, 2H), 4,89-5,12 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,09 (s, 1H). IV (ATR): 1645, 1530, 1490 cm^{-1} .

Exemplo de referência 18

5-[2-(cis-2,2-Dimetiltetra-hidro-5H-1,3-dioxolo[4,5-C]-pirrol-5-il)etiltio]tiazol-2-amina



De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 11, obteve-se o composto do título, sob a forma de cristais de pó branco (127 mg, rendimento: 30 %), a partir do composto obtido no exemplo de referência 9 (330 mg) e cis-2,2-dimetiltetra-hidro-5H-1,3-dioxol[4,5-c]-pirrol (280 mg).

EM (IEP) m/z: 302 (MH^+).

EMAR (CI) para $C_{12}H_{20}N_3O_2S_2$ (MH^+): calcd., 302,09969; encontrado, 302,09926.

RMN do 1H (400 MHz $CDCl_3$) δ 1,31 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,62-2,66 (m, 2H), 2,74-2,78 (m, 2H), 3,06 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,62-4,65 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 7,08 (s, 1H).

IV (ATR): 1644, 1513, 1483 cm^{-1} .

Exemplo de referência 19

Éster metílico do ácido (S)-1-[2-(2-aminotiazol-5-iltio)-etil]-pirrolidino-2-carboxílico



De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 11, obteve-se o composto do título, sob a forma de um óleo amarelo (85,7 mg, rendimento: 36 %) a partir do composto obtido no exemplo de referência 9 (200 mg), cloridrato de éster metílico do ácido (S)-pirrolidino-2-carboxílico (277 mg) e trietilamina (0,50 mL).

$[\alpha]_D^{25} - 85^\circ$ (c0,25, CHCl_3).

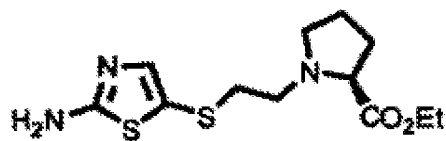
EM (CI) m/z: 288 (MH^+).

EMAR (CI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (MH^+): calcd., 288,0840; encontrado, 288,0837. RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,74-1,87 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 1H), 2,41 (q, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,77 (dd, $J = 7,9, 6,7$ Hz, 2H), 2,90-2,96 (m, 1H), 3,15 (td, $J = 8,3, 3,1$ Hz, 1H), 3,23 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,10 (s, 1H).

IV (ATR): 3293, 3124, 2949, 2815, 1732, 1517, 1484 cm^{-1} .

Exemplo de referência 20

Éster etílico do ácido (S)-1-[2-(2-aminotiazol-5-iltio)-etil]-pirrolidino-2-carboxílico



De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 11, obteve-se o composto do título, sob a forma de um óleo amarelo (580 mg, rendimento: 58 %), a partir do composto obtido no exemplo de referência 9 (800 mg), cloridrato de éster etílico do ácido (S)-pirrolidino-2-carboxílico (15 g) e isopropilamina (9,00 g).

$[\alpha]_D^{25} - -61^\circ$ (c0,28, CHCl_3).

EM (CI) m/z: 302 (MH^+).

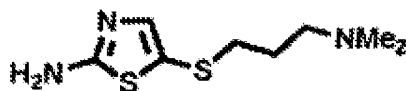
EMAR (CI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (MH^+): calcd., 302,0997; encontrado, 302,1012.

RMN do ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,90-2,97 (m, 1H), 3,13-3,22 (m, 2H), 4,17 (qd, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,07 (s, 1H).

IV (ATR): 1728, 1619, 1517 cm^{-1} .

Exemplo de referência 21

5-[3-(Dimetilamino)propitio]tiazol-2-amina



De acordo com o processo descrito no exemplo de referência 11, obteve-se o composto do título, sob a forma de cristais de pó incolor (53,5 mg, rendimento: 62 %), a partir do composto obtido no exemplo de referência 10

(100 mg) e dimetilamina (uma solução de metanol 2M, 9,90 mL).

EM (IQPA - ionização química à pressão atmosférica) m/z: 216 (MH^+).

EMAR (IQPA) para $C_8H_{14}N_3S_2$ (MH^+): calcd., 216,06291; encontrado, 216,06354.

RMN do 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,72-1,79 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,07 (s, 1H).

IV (ATR): 1647, 1514, 1493 cm^{-1} .

Exemplo de referência 22

(Z)-3-(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-(difluorociclopentil)acrilato de etilo



Adicionou-se bis-(trimetilsilil)amida de lítio, (uma solução a 1 mole/l em tetra-hidrofurano, 41,1 mL, 41,1 mmole), em atmosfera de argon, a 4 °C, a uma solução de iodeto de [(1 α , 3 α , 4 α)-(3,4-difluorociclopentil)-metil]trifenilfosfônio (20,3 g, 40 mmole) sintetizada no exemplo de referência 1, em tetra-hidrofurano anidro (70 mL) e agitou-se a mistura resultante, durante 1 hora, aproximadamente à mesma temperatura. Em seguida, adicionou-se uma solução de glioxilato de etilo (4,24 g, 41,5 mmole) em tetra-hidrofurano anidro (50 mL), a 4 °C e agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Em seguida, adicionou-se água (20 mL), a 4 °C, depois adicionou-se 1 mole/L de uma solução aquosa de ácido

clorídrico e concentrou-se a camada orgânica, a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo obtido com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com salmoura saturada. Secou-se a camada orgânica lavada com sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se, a pressão reduzida. Isolou-se e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : hexano = 1:4) para se obter 5,25 g do composto do título, sob a forma de uma substância oleosa amarela clara.

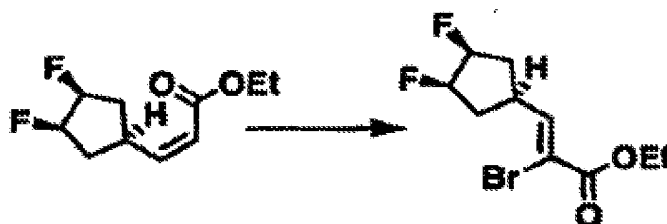
EM (IE^+) m/z : 204 (M^+).

EMAR (IE^+) para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2$ (M^+): calcd., 204,0962; encontrado, 204,0942.

RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) 81,29 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H), 1,74-1,90 (m, 2H), 2,26-2,42 (m, 2H), 3,84-3,98 (m, 1H), 4,16 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H), 4,80-4,90 (m, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 5,74 (dd, $J = 11,6, 1,2\text{ Hz}$, 1H) 6,22 (dd, $J = 11,0, 9,8\text{ Hz}$, 1H).

Exemplo de referência 23

(Z)-2-bromo-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-acrilato de etilo



Adicionou-se bromo (1,19 mL, 23,2 mmole), em atmosfera de árgon, a $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$, a uma solução do composto (5,00 g, 24,5 mmole) do exemplo de referência 22, em tetracloreto de carbono (15 mL) e depois agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 7 horas. Concentrou-se a

mistura reacional, a pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo obtido diclorometano anidro (40 ml). Em seguida, em atmosfera de árgon, adicionou-se trietilamina (4,10 mL, 29,4 mmole), a 4 °C e agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 12 horas. Adicionou-se água à mistura reaccional e as camadas formadas separaram-se. Depois, extraiu-se a camada aquosa com diclorometano e recolheram-se as camadas orgânicas obtidas. Lavou-se a mistura combinada com 1 mole/L de uma solução aquosa de ácido clorídrico e depois lavou-se com salmoura saturada. Secou-se a mistura lavada com sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se a pressão reduzida. Isolou-se e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : hexano = 1:5) para se obter 7,33 g do composto do título, sob a forma de uma substância oleosa incolor.

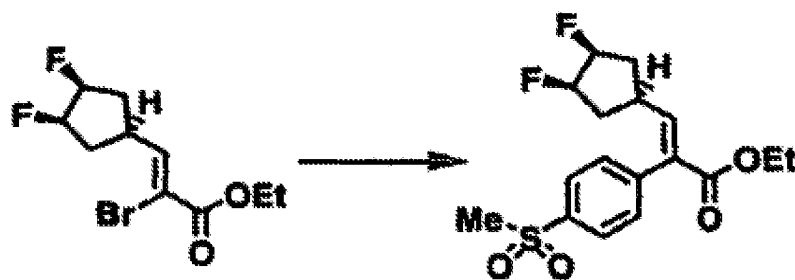
EM (IE⁴) m/z: 282 (M⁺).

EMAR (IE⁺) para C¹⁰H₁₃BrF₂O₂ (M⁺): calcd., 282,0067; encontrado, 282,0081.

RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (t, J = 7,3Hz, 3H), 1,86-2,02 (m, 2H), 2,28-2,44 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 1H), 4,29 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,84-4,94 (m, 1H), 4,96-5,06 (m, 1H), 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H).

Exemplo de referência 24

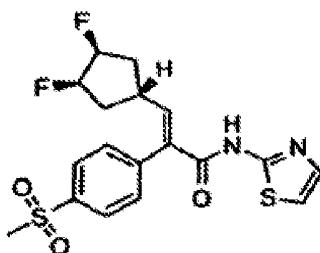
(E)-3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metil-sulfonil)fenil]acrilato de etilo



Adicionou-se pinacolato de diboro (88,0 mg, 0,35 mmole), dicloreto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) (8 mg) e acetato de potássio (98,0 mg, 1,00 mmole) a uma solução de 4-bromometilsulfonylbenzeno (79,0 mg, 0,33 mmole) em dimetilformamida (1 mL) e agitou-se a mistura resultante, em atmosfera de árgon, durante 80 minutos, a 120 °C. Em seguida, adicionou-se (Z)-2-bromo-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilato de etilo (100,0 mg, 0,33 mmole), dicloreto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) (10 mg) e uma solução aquosa de carbonato de sódio a 2 mole/L (1 mL) e agitou-se a mistura resultante, em atmosfera de árgon, durante 2 horas, a 80 °C. Adicionou-se água à mistura reacional. Realizou-se a extração com acetato de etilo e lavou-se a camada orgânica com água e depois com salmoura saturada. Secou-se a camada orgânica lavada, com sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se, a pressão reduzida. Isolou-se e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : hexano = 1:1) para se obter 39,3 g do composto do título.

Exemplo de referência 25

(E)-3-[(1 β , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metil-sulfonyl)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (composto comparativo 1)

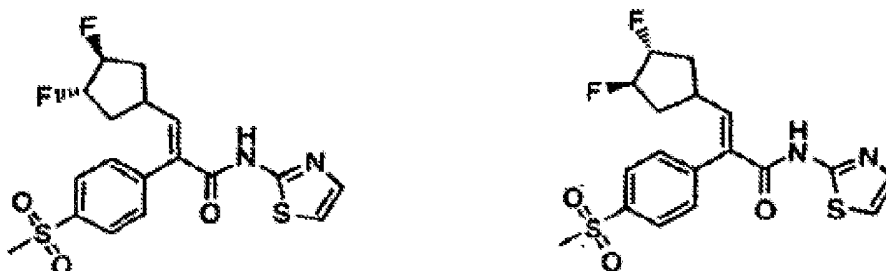


Utilizando o benzoato de [(1 β , 3 β , 4 β)-3,4-di-hidroxi-ciclopentil]metilo, obtido na primeira etapa do exemplo de referência 1, realizaram-se as mesmas reações efectuadas da segunda à sétima etapas do exemplo de referência 1 para sintetizar iodeto de (1 β , 3 α , 4 α)-(3,4-difluorociclopentil)metiltrifenilfosfónio. Depois, realizaram-se as conversões do exemplo 1 ao exemplo 5, para se obter o composto do título.

Exemplo de referência 26

(E)-3-[(3 α , 4 β)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metil-sulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (composto comparativo 2) e (E)-3-[(3 β , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-

2-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida
(composto comparativo 3)



Utilizando o benzoato de [(1 α , 3 α , 4 β)-3-flúoro-4-hidroxiciclopentil]metilo, obtido na terceira etapa do exemplo de referência 1, realizou-se uma reação de Mitsunobu, com base na estereo-inversão de um grupo hidroxilo, seguido da mesma fluoração, realizada na quarta etapa do exemplo de referência 1. Depois o produto resultante sofreu uma hidrólise do grupo éster e a oxidação do grupo hidroximetilo para converter o produto num ácido carboxílico. Condensou-se este ácido carboxílico com (S)-4-feniloxazolidinona, depois separou-se o diastereómero, eliminou-se o grupo auxiliar assimétrico, depois reduziu-se o produto resultante para um composto de metnaol e realizaram-se as reações da sexta etapa e as etapas subsequentes do exemplo de referência 1, de modo a obter o composto do título.

Exemplo de ensaio 1

Medição da actividade de GC

Determinou-se a atividade de GC não por medição direta da quantidade de glicose-6-fosfato produzido pela reação enzimática, mas por medição da quantidade de NADH produzida por uma reação de acoplamento de glicose-6-desidrogenase.

(Preparação de GC recombinante)

Clonagem de GC hepática humana e de GC pancreática humana e aquisição de proteínas recombinantes.

Com base na sequência de GC hepática humana disponível no GeneBank (número de acesso: NM_033507) e numa sequência de GC pancreática humana (número de acesso: NM_000162), realizou-se a clonagem por RCP utilizando a polimerase de ADN Pyrobest (produto da Takara Bio Inc.) com ADNc hepático humano (produto da Clontech Laboratories, Inc.) e ADNc pancreático humano (produto da Clontech Laboratories, Inc.) utilizados como matrizes. As enzimas foram expressas, numa forma solúvel, em *E. coli*, como proteínas de fusão marcadas com His (marcadas com seis resíduos de His no terminal C). As células de *E. coli* foram submetidas a ultra-sons e centrifugadas e recolheu-se o sobrenadante. Purificou-se o sobrenadante recolhido por cromatografia de afinidade de quelatos de metal.

Após a purificação, armazenaram-se as enzimas em HEPES 12,5 mM (pH 7,3), KCl 75 mM, MgCl₂ 0,5 mM, DTT 0,5 mM, glicose 2,5 mM e glicerol a 50 %, a -80 °C.

(Medição da actividade de GC)

Realizou-se o ensaio a 25 °C utilizando uma placa de 96 poços, de fundo plano, de meia área (produto da Costar).

Preparaou-se uma mistura de incubação de tal maneira que a mistura final continha uma solução tampão de HEPES 25 mM (pH 7,1) (produto da Invitrogen Corporation), KCl 25 mM (produto da Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), $MgCl_2$ 2 mM (produto da Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), D-glicose 5 mM (produto da Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), ATP 1 mM (produto da Roche), NAD 1 mM (produto da Sigma), ditioneitol 1 mM (produto da Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 5 unidades/mL de G6PDH (produto da Sigma), ASB a 0,1 % (produto da Sigma), GC e um composto de ensaio ou DMSO a 5 %.

Primeiro dissolveu-se o composto do ensaio em DMSO e adicionou-se 2 μ L da solução preparada a 20 μ L de uma solução contendo a solução tampão de HEPES (pH 7,1), KCl, $MgCl_2$, D-glicose, ATP, NAD e ditioneitol. Em seguida, adicionou-se à mistura 18 μ L de uma solução contendo G6PDH, ASB e GC recombinante, para iniciar a reação. Adicionou-se GC de tal forma que um aumento na densidade ótica por minuto, na presença de DMSO a 5 %, fosse entre 0,002 e 0,003. Após o início da reação, o aumento da densidade ótica, a 340 nm, foi medido durante 15 minutos utilizando um espectrofotômetro de microplaca SPECTRAMax 190 r (produto da Molecular Devices Corporation) e avaliou-se a atividade utilizando o aumento nos primeiros 10 minutos.

Quando se adicionaram os compostos 1A, 26A, 27A, 31A, 44A, 49A, 1B, 2B, 4B, 31B, 38B, 41B, 53B, 21B e 26B da presente invenção, numa quantidade de 10 μ M, verificou-se que o efeito de ativação da GC hepática humana era de 200 % ou mais do que a dos poços que não continham compostos. Em especial, no composto 1A da presente invenção, verificou-se que CE_{50} era de 1 μ M ou inferior. Por outro lado, nos

compostos comparativos 1-3, verificou-se que cada CE₅₀ era superior a 10 µM.

Exemplo de ensaio 2

Ensaio de atividade da hipoglicemia

Os efeitos dos compostos de ensaio nos níveis de glicose no sangue foram medidos utilizando murganhos ICR (machos, 7 a 9 semanas de idade, Charles River Laboratories Japan, Inc.). Dissolveu-se cada um dos compostos numa mistura de Gelucire 44/14 (nome comercial, produto da Gattefosse) e PEG 400 (60:40) e administrou-se oralmente ao animal, após 2 horas de um período de jejum (30 mg/kg, 10 mL/kg). Colheu-se sangue da veia caudal imediatamente antes da administração (valor prévio) e 0,5, 2 e 4 horas após a administração, utilizando um tubo de recolha de sangue revestido com etilenodiaminetetra-acetato de dipotássio e centrifugou-se (4 °C, 3 600 x g, 3 minutos) para se obter uma amostra de plasma.

Diluiu-se cada amostra, cinco vezes, com uma solução salina fisiológica e mediu-se o nível de glicose no sangue utilizando um teste de Glucose CII da Wako (nome comercial, produto da Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Mais especificamente, colocaram-se as amostras e uma solução-padrão de glicose (100 mg/dL) (obtida por diluição, por duas vezes, de uma solução-padrão de glicose (200 mg/dL) com solução salina fisiológica) em poços de uma placa de 96 poços, de fundo plano, numa quantidade de 10 µL/poço e adicionou-se, a cada poço, 150 µL de um reagente com cor. Deixou-se a placa em repouso, a 37 °C, durante 5 minutos para permitir o desenvolvimento da cor. Realizou-se a medição da DO a 505 nm utilizando um leitor de marcadores

múltiplos En Vision 2103 (nome comercial, produto da PerkinElmer Inc.). Determinou-se a percentagem de redução do nível de glicose no sangue, em cada momento da amostragem, relativamente ao valor prévio e determinou-se, em computador, a taxa de redução de glicose (a média das taxas de redução determinadas).

Nos compostos 1A, 26A, 27A, 31A, 44A, 1B, 2B, 11B, 12B, 21B, 26B, 62A, 31B, 79B, 103B, 108B, 4B, 38B, 53B, 46A, 58A e 41B da presente invenção, verificou-se que a taxa de redução da glicose era de 35 % ou mais. Em especial, no composto 1A da presente invenção, verificou-se que a taxa de redução era de 50 % ou superior. Por outro lado, no composto comparativo 1-3, verificou-se que cada taxa de redução era inferior a 30 %.

Exemplo de ensaio 3

Dependência da dosagem da hipoglicémia e ensaios de promoção da secreção de insulina

Os efeitos dos compostos de ensaio nos níveis de glicose no sangue e a secreção de insulina foram medidos utilizando murganhos ICR (machos, 7 a 9 semanas de idade, Charles River Laboratories Japan, Inc.). Dissolveu-se cada um dos compostos numa mistura de Gelucire 44/14 (nome comercial, produto da Gattefosse) e PEG 400 (60:40) e administrou-se oralmente ao animal, após 2 horas de um período de jejum (30 mg/kg, 10 mL/kg). Colheu-se sangue da veia caudal imediatamente antes da administração (valor prévio) e 0,5, 1, 2 e 4 horas após a administração, utilizando um tubo de recolha de sangue revestido com etilenodiaminetetra-acetato de dipotássio e centrifugou-se

(4 °C, 3 600 x g, 3 minutos) para se obter uma amostra de plasma.

Diluiu-se cada amostra, cinco vezes, com uma solução salina fisiológica e mediu-se o nível de glicose no sangue utilizando um teste de Glucose CII da Wako (nome comercial, produto da Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Mais especificamente, colocaram-se amostras, uma solução de soro fisiológico e uma solução-padrão de glicose (100 mg/dL) (obtida por diluição, por duas vezes, de uma solução-padrão de glicose (200 mg/dL) com solução salina fisiológica) em poços de uma placa de 96 poços, de fundo plano, numa quantidade de 10 µL/poço, respetivamente e adicionou-se, a cada poço, 150 µL de um reagente com cor. Deixou-se a placa em repouso, a 37 °C, durante 5 minutos, para permitir o desenvolvimento da cor. Realizou-se a medição da DO, a 505 nm, utilizando um leitor de marcadores múltiplos En Vision 2103 (nome comercial, produto da PerkinElmer Inc.). A área sob a curva_{0,5-4h} de glicose (ASC_{0,5-4 h} de glicose) foi calculada a partir do nível de glicose no sangue, em cada momento da recolha se sangue.

Mediu-se a concentração de insulina, utilizando uma solução não diluída de cada amostra, com um estojo de medição de insulina da Morinaga (nome comercial, produto da Morinaga Institute of Biological Science Inc.). A área sob a curva_{0,5-4h} de insulina (ASC_{0,5-4 h} de insulina) foi calculada a partir do nível de insulina no sangue, em cada momento da recolha se sangue.

Exemplo de ensaio 4

Efeitos da tolerância anormal da glicose em murganhos db/db com uma diabetes grave

Analisaram-se os efeitos da tolerância anormal da glicose de murganhos db/db com uma diabetes grave, por um processo com base no processo Fyfe (Diabetologia. Jun 2007; 50 (6): 1277-87). Os efeitos dos compostos do ensaio, na tolerância anormal da glicose, foram medidos utilizando murganhos db/db (machos, 7 semanas de idade, Charles River Laboratories Japan, Inc.). Dissolveu-se cada um dos compostos numa mistura de Gelucire 44/14 (nome comercial, produto da Gattefosse) e PEG 400 (60:40) e administrou-se oralmente ao animal, após 16 a 20 horas de um período de jejum. Aplicou-se uma carga glicémica por meio da administração de uma solução de glicose de 5 g/kg, 1 hora após a administração da solução do fármaco. Colheu-se sangue da veia caudal, 1 hora antes da administração da solução do fármaco, antes da carga glicémica e 0,25, 0,5, 1, 2 e 4 horas após a carga glicémica, utilizando um tubo de colheita de sangue revestido com etilenodiaminotetraacetato dipotássico e centrifugou-se para se obter uma amostra de plasma. Diluiu-se cada amostra, dez vezes, com uma solução salina fisiológica e mediu-se o nível de glicose no sangue utilizando um estojo de Glucose CII (nome comercial, produto da Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). A ASC do nível de glicose no sangue, 0,25 a 4 horas após a carga glicémica, foi calculada como a "glicose no sangue após a carga glicémica".

Calculou-se CE_{50} e DE_{50} utilizando a concentração do composto do ensaio no sangue (C_{max}) e a quantidade da dose com base na taxa de decréscimo da glicose no sangue para cada grupo como um índice de eficácia do fármaco quando se toma como 0 os dados do grupo de controlo.

Exemplo de ensaio 5

Ensaio de supressão da corrente de ERGh

Utilizando células HEK 293 transfectadas com um gene relacionado com a abundância de éter (ERGh), o ERGh corrente que passou através da membrana completa das células, sob uma voltagem fixa, foi registado por meio de um processo de fixação de um conglomerado de células completas. Para confirmar a real corrente de ERGh da célula, aplicou-se periodicamente impulsos de despolarização enquanto se mantinha o potencial da membrana a -80 mV. Depois da corrente gerada se ter estabilizado, perfundiu-se a célula com um perfusato (solução de aplicação) no qual a substância de ensaio estava dissolvida, durante 10 minutos. Os efeitos da substância de ensaio no canal de ERGh foram avaliados com base na alteração da corrente na cauda induzida por um impulso de despolarização de +20 mV, durante 1,5 segundos, seguido de outro impulso de despolarização, de -50 mV, durante 1,5 segundos. A estimulação foi feita com uma frequência de uma vez de 10 em 10 segundos. Realizou-se o ensaio a 34 °C. O valor absoluto da corrente máxima da cauda foi determinado com base no valor da corrente no potencial mantido na membrana e calculou-se a taxa de alteração (taxa de supressão) 10 minutos após a aplicação da corrente máxima na cauda, desde antes da aplicação da substância de ensaio.

O ERGh quando 30 μ M dos compostos da presente invenção 1A, 12A, 44A, 18B, 31B, 41B, 71B, 103B, 4B, 31A, 38B e 68B eram de 50 % ou menos em todos os casos.

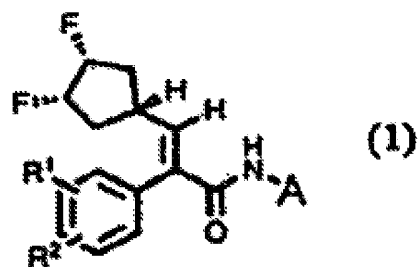
APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Os ativadores de glicocinase da presente invenção têm um excelente efeito de ativação de GC ou um efeito hipoglicémico e poucos efeitos secundários (tal como o prolongamento do intervalo de Q-T) (relativamente à supressão atual de ERGh) e de hipoglicémia induzida por insulina e, por isso, são úteis como produtos farmacêuticos para o tratamento ou a prevenção de diabetes, obesidade e similares.

Lisboa, 23 de Julho de 2015.

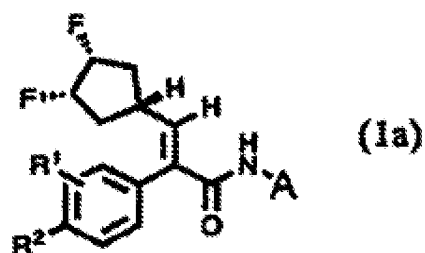
REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula geral (1) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico:



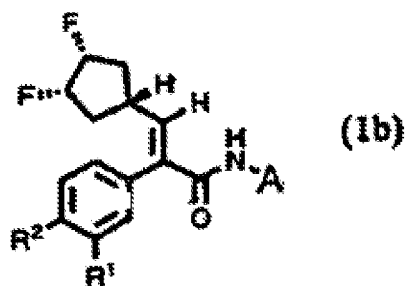
- caracterizado pelo facto de R¹ e R² representarem, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo amino, um grupo hidroxilo, um grupo hidroxiamino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo sulfamoílo, um grupo alquilo C₁ a C₆, um grupo alcoxi C₁ a C₆, um grupo (alquil C₁ a C₆)sulfanilo, um grupo (alquil C₁ a C₆)sulfinilo, um grupo (alquil C₁ a C₆)sulfonilo ou um grupo (alcoxi C₁ a C₆)-(alquil C₁ a C₆)sulfonilo e A representa um grupo heteroarilo substituído ou insubstituído.
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de R¹ e R² representarem, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo (alquil C₁ a C₆)sulfonilo.
 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de R¹ representar um átomo de hidrogénio e R² representar um grupo (alquil C₁ a C₆)sulfonilo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de R^1 representar um átomo de hidrogénio e R^2 representar um grupo ciclopropilo-sulfonilo.
5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de R^1 representar um átomo de hidrogénio e R^2 representar um grupo metilsulfonilo.
6. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de o composto ser representado pela fórmula geral (1a):



em que R^1 , R^2 e A têm os significados definidos antes.

7. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de o composto ser representado pela fórmula geral (1b):

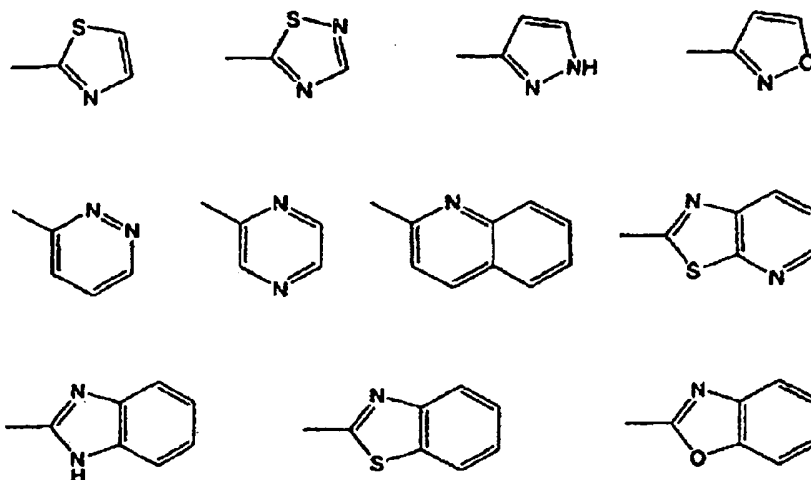


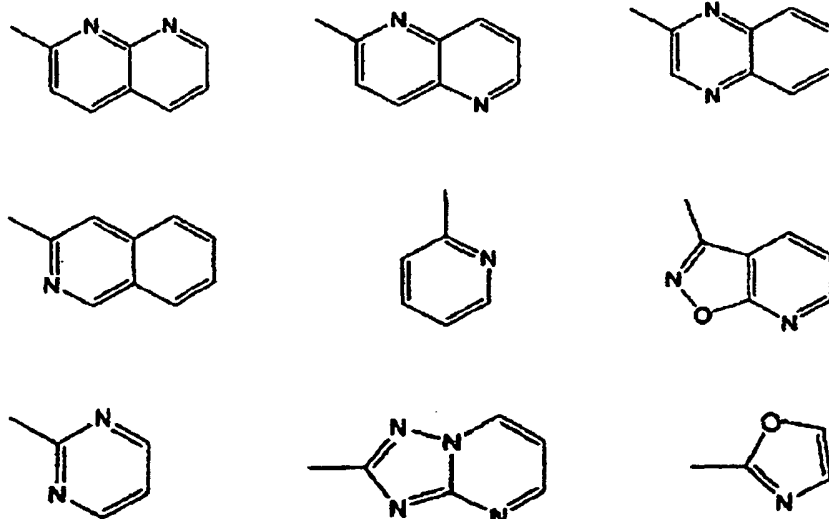
em que R^1 , R^2 e A têm os significados definidos antes.

8. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de A representar um grupo heteroarilo insubstituído ou um grupo heteroarilo que está mono-substituído com um átomo de halogéneo, um grupo alquilo C_1 a C_6 eventualmente substituído com um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxilo, um grupo alcoxi C_1 a C_6 eventualmente substituído com um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxilo, um grupo nitro, um grupo ciano ou um grupo representado pela fórmula $-(O)_p(CH_2)_mC(O)OR^3$ em que R^3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1 a C_6 , m representa um número inteiro de 0 a 2 e p representa 0 ou 1.
9. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de A representar um grupo heteroarilo que está mono-substituído com um um grupo (alquil C_1 a C_6)sulfanilo que está eventualmente substituído com um átomo de halogéneo ou um grupo hidroxilo.
10. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 8 ou 9 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista

farmacêutico, caracterizado pelo facto de A representar um anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo, insubstituído ou mono-substituído, contendo o anel heteroaromático 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre um átomo de enxofre, um átomo de oxigénio e um átomo de azoto, um dos quais é um átomo de azoto adjacente a um átomo de ligação do anel.

11. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 8 ou 9 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de A representar um composto heterocíclico fundido, insubstituído ou mono-substituído contendo um anel heteroaromático com cinco ou seis átomos no núcleo, contendo esse anel heteroaromático 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre um átomo de enxofre, um átomo de oxigénio e um átomo de azoto, sendo um dos heteroátomos um átomo de azoto adjacente a um átomo de ligação do anel.
12. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 8 ou 9 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de A representar um anel heteroaromático insubstituído ou substituído, seleccionado no grupo que consiste em:





13. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste em (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-fluorotiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-N-(5-clorotiazol-2-il)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(4-metiltiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(5-metiltiazol-2-il)acrilamida, (+)-(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (-)-(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (+)-(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(1,2-dihidroxietil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (-)-(E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(1,2-dihidroxietil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-

acrilamida, (E)-N-[4-terc-butiltiazol-2-il]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)-
 fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil) fenil)-N-4-[2-(tetra-
 hidro-2H-piran-2-iloxi)etil]tiazol-2-il}acrilamida,
 (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2-
 hidroxietil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil) fenil)-
 acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(N,N-dimetilsulfamoil)tiazol-2-il]-2-(4-
 (metilsulfonil) fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-
 3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(4-metilpiperazino-1-il-
 sulfonil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil) fenil)-acril-
 amida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-
 (4-(metilsulfonil) fenil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)acril-
 amida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-
 (4-(metilsulfonil) fenil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-
 il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(4-(metil-
 sulfonil) fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-di-
 fluorociclopentil]-N-(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-
 (4-(metilsulfonil) fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)-
 fenil)-N-(piridin-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-
 3,4-difluorociclopentil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(4-
 (metilsulfonil) fenil)acrilamida, (E)-N-(5-cloropiridin-
 2-il)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-
 (metilsulfonil) fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-
 3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil) fenil)-N-
 [5-(metiltio)piridin-2-il]acrilamida, (E)-N-(5-ciclo-
 propilpiridin-2-il)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-2-(4-(metilsulfonil) fenil)acrilamida, (E)-3-
 [(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(hidroxi-
 metil)piridin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil) fenil)acril-
 amida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-

[5-(N,N-dimetilsulfamoil)piridin-2-il]-2-(4-(metil-sulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(pirazin-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metilpirazin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-etilpirazin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metoxipirazin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metiletoksi)pirazin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoksi)-pirazin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-5-(3-metoxipropoksi)pirazin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-etoxietoksi)pirazin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-hidroxietiltio)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-{5-[2-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-(hidroxietoksi)-pirazin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirazin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirazin-2-il}-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-

[(2S)-2,3-di-hidroxipropil]-1H-pirazol-3-il}-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(isoxazol-3-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[6-(difluoro-metoxi)-benzo[d]tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil), (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida e (E)-2-{2-[(R)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxil-acetato de etilo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste em (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(tiazol-2-il)-acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-fluorotiazol-2-il)acrilamida, (E)-N-(5-bromotiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(4-metiltiazol-2-il)acrilamid e (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metiltiazol-2-il)acrilamida, (+)-(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-il]acrilamida, (-)-(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-

tiazol-2-il]acrilamida, (E)-N-(4-terc-butiltiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil-N-[5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)tiazol-2-il]acrilamida, 3-{2-[(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-acrilamida]tiazol-4-il}propionato de metilo, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(piridin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(metiltio)piridin-2-il]-acrilamida, (E)-N-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(N,N-dimetilsulfamoi)piridin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(pirazin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metilpirazin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-di-

fluorociclopentil]-N-(5-etilpirazin-2-il)acrilamida,
 (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-
 3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metoxipirazin-2-il)acril-
 amida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α ,
 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5(metiltio)pirazin-2-
 il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-
 [(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metil-
 etoxi)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilo-
 sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-N-[5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il]acrilamida,
 (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-
 3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(3-metoxipropoxi)pirazin-
 2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-
 3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-etoxi-
 etoxi)pirazin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilo-
 sulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclo-
 pentil]-N-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirazin-2-il}acril-
 amida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α ,
 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[2-(tetra-hidro-2H-
 piran-2-il oxi)etoxi]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-2-(4-
 (ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-di-
 fluorociclopentil]-N-[5-(2-(hidroxietoxi)pirazin-2-il)-
 acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-
 [(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(4R)-2,2-
 dimetil-1,3-dioxolan-4-il]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-
 2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-
 difluorociclopentil]-N-{5-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-di-
 oxolan-4-il]pirazin-2-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclo-
 propilosulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluoro-
 ciclopentil]-N-{5-[(2R)-1,2-di-hidroxietil]pirazin-2-
 il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-
 [(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{5-[(2S)-1,2-
 dihidroxietil]pirazin-2-il}acrilamida, 5-{(E)-2-(4-
 (ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-di-

fluorociclopentil]acrilamida}pirazin-2-il-fosfonato de dietilo, (5-{(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}-pirazin-2-ilmetilfosfonato de dietilo, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il]-acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroximetilpropil)-1H-pirazol-3-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-{[(2S)-2,3-di-hidroxipropil]-1H-pirazol-3-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{1-[(2R)-2,3-di-hidroxipropil]-1H-pirazol-3-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1H-pirazol-3-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-{1-[(2S)-2,3-di-hidroxipropil]-1H-pirazol-3-il}acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(isoxazol-3-il)acrilamida, (E)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-

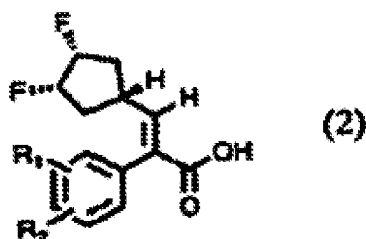
2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[6-(difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)acrilamida, 2-((E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de 1-metiletilo, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acrilamida, (E)-N-(5-butoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoxi)tiazol[5,4-b]piridin-2-il]acrilamida e 2-{2-[(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]tiazolo[5,4-b]piridin-5-iloxi}acetato de etilo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste em (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(5-metilpirazin-2-il)acrilamida e (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilamida.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste em (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(5-metil-pirazin-2-il)acrilamida e (E)-3-[1 α , 3 α , 4 α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilamida.

17. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 16 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico caracterizado pelo facto de se destinar ao tratamento ou à prevenção de diabetes.
18. Utilização de um composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 16 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se destinar fabrico de um produto farmacêutico para o tratamento ou a prevenção de diabetes.
19. Composição farmacêutica caracterizada pelo facto de conter um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 16 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico; e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
20. Composto representado pela fórmula geral (2):



caracterizado pelo facto de R^1 e R^2 representarem, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo amino, um grupo hidroxilo, um grupo hidroxiamino, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo sulfamoílo, um grupo alquilo C_1 a C_6 , um grupo alcoxi C_1 a C_6 , um grupo (alquil C_1 a C_6)sulfanilo, um grupo (alquil C_1 a C_6)sulfinilo, um grupo (alquil C_1 a C_6)sulfonilo ou um grupo (alcoxi C_1 a C_6)-(alquil C_1 a C_6)sulfonilo.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo facto de R^1 representar um átomo de hidrogénio e R^2 representar um grupo ciclopropilsulfonilo.
22. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo facto de R^1 representar um átomo de hidrogénio e R^2 representar um grupo metilsulfonilo.

Lisboa, 23 de Julho de 2015.