

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

(21) **PI0609665-4 A2**



* B R P I O 6 0 9 6 6 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 20/03/2006
(43) Data da Publicação: 20/04/2010
(RPI 2050)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/381 (2010.01)
C07D 409/10 (2010.01)
C07D 409/12 (2010.01)
C07D 333/78 (2010.01)
A61P 37/06 (2010.01)

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2005 EP PCT/EP2005/003072

(73) Titular(es): ACTELION PHARMACEUTICALS LIMITED

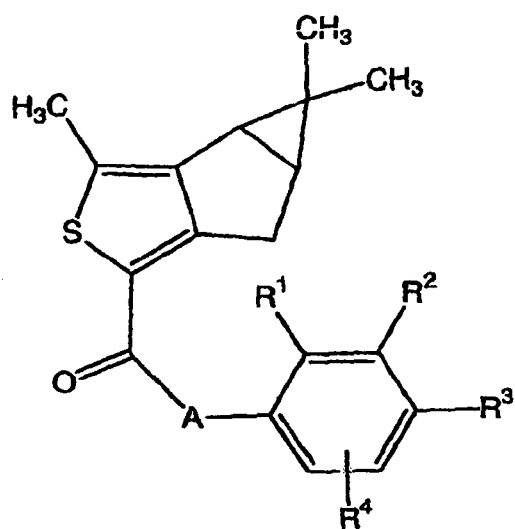
(72) Inventor(es): Boris Mathys, Claus Mueller, David Lehmann, Jörg Velker, Martin Bolli, Oliver Nayler, Thomas Weller

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

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006050853 de 20/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/100635 de 28/09/2006

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO. A invenção refere-se aos novos derivados de tiofeno, à preparação deles e ao uso deles como compostos farmacêuticamente ativos. Os citados compostos particularmente atuam como agentes imunossupressores.



(I)

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

Campo da invenção

A presente invenção refere-se aos agonistas de receptor S1P1/EDG1 de Fórmula (I) e ao uso deles como ingredientes ativos na preparação de composições farmacêuticas. A invenção também se refere aos aspectos relacionados incluindo processos para a preparação dos compostos, às composições farmacêuticas contendo um composto de Fórmula (I), e ao uso deles como compostos melhoradores da função vascular e como agentes imunomoduladores, quer sozinhos quer em combinação com outros compostos ativos ou terapias.

Fundamentos da invenção

O sistema imune de humano é planejado para defender o corpo contra microorganismos estranhos e substâncias que causam infecção ou doença. Mecanismos regulatórios complexos garantem que a resposta imune é selecionada contra o organismo ou a substância invasora e não contra o hospedeiro. Em alguns casos, estes mecanismos de controle estão desregulados e respostas autoimunes podem ser desenvolvidas. Uma conseqüência da resposta inflamatória descontrolada é severo dano de órgão, célula, tecido ou articulação. Com tratamento corrente, o sistema imune inteiro é normalmente suprimido e a capacidade do corpo para reagir às infecções também é severamente comprometida. Drogas típicas nesta classe incluem azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, ou metotrexato. Corticosteróides que reduzem a inflamação e suprimem a resposta imune, podem causar efeitos colaterais quando usando em tratamento de longa duração. Drogas antiinflamatórias não-esteroidais (NSAIDs) podem reduzir dor e inflamação, contudo, exibem efeitos colaterais consideráveis. Tratamentos alternativos incluem agentes que ativam ou bloqueiam sinalização de citocina.

Compostos oralmente ativos com propriedades imunomoduladoras, sem comprometimento das respostas imunes e com efeitos colaterais reduzidos melhorariam significativamente os tratamentos correntes de doença inflamatória descontrolada.

5 No campo de transplante de órgãos a resposta imune do hospedeiro tem que ser suprimida para prevenir a rejeição de órgão. Os recipientes de transplante de órgão podem experimentar alguma rejeição até mesmo quando estiverem tomando drogas imunossupressoras. Rejeição ocorre mais freqüentemente nas primeiras poucas semanas após o transplante, mas episódios de rejeição também podem acontecer meses ou até mesmo anos após o transplante. Combinação de até três ou quatro medicações são comumente usadas para dar proteção máxima contra rejeição ao mesmo tempo minimizando os efeitos colaterais. Drogas padrão correntes usadas para tratar a rejeição de órgãos transplantados interferem com as rotas intracelulares discretas na ativação de células brancas do sangue de tipo-T ou de tipo-B. Exemplos de tais drogas são ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, ou FK506, que interferem com a sinalização ou liberação de citocina; azatioprina ou leflunomida, que inibem a síntese de nucleotídeo; ou 15-desóxipergualina, um inibidor da diferenciação de leucócitos.

20 Os efeitos benéficos de terapias imunossupressoras amplas relacionam-se com seus efeitos; contudo, a imunossupressão generalizada que estas drogas produzem diminui a defesa do sistema contra infecção e malignidades. Além disso, drogas imunossupressoras padrão são muitas vezes usadas em dosagens altas e podem causar dano de órgão acelerado.

25 Descrição da invenção

A presente invenção proporciona compostos novos de Fórmula (I) que são agonistas do receptor proteína G-copulado S1P1/EDG1 e possuem um efeito imunossupressor poderoso e de longa duração que é alcançado pela redução do número de linfócitos-B e -T circulantes, sem afetar suas

maturação, memória, ou expansão. A redução de linfócitos-B / -T circulantes como um resultado de agonismo de S1P1/EDG1, possivelmente em combinação com a melhoria observada da função de camada celular endotelial associada com a ativação de S1P1/EDG1, torna tais compostos
5 úteis para tratar doença inflamatória descontrolada e para melhorar a funcionalidade vascular.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados sozinhos ou em combinação com drogas padrão inibidoras de ativação de célula-T, para proporcionar uma terapia imunossupressora nova com uma propensão reduzida para infecções quando comparada com terapia
10 imunossupressora padrão. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com dosagens reduzidas de terapias imunossupressoras tradicionais, para proporcionar por um lado atividade imunossupressora efetiva, enquanto por outro lado redução de dano de órgão
15 final associada com doses mais altas de drogas imunossupressoras padrão. A observação de função de camada celular endotelial melhorada associada com a ativação de S1P1/EDG1 proporciona benefícios adicionais de compostos para melhorar a função vascular.

A seqüência de nucleotídeos e a seqüência de aminoácidos
20 para o receptor S1P1/EDG1 de humano são conhecidas na arte e estão publicadas em e.g.: Hla, T., e Maciag, T. *J. Biol Chem.* 265 (1990), 9308-9313; WO 91/15583 publicada ao 17 de outubro de 1991; WO 99/46277 publicada ao 16 de setembro de 1999. A potência e a eficácia dos compostos de Fórmula (I) são ensaiadas usando um ensaio de GTP γ S para determinar
25 valores de EC₅₀ e pela medição de linfócitos circulantes em rato após administração oral, respectivamente (veja Exemplos).

Os parágrafos seguintes proporcionam definições de vários grupos químicos que compõem os compostos de acordo com a invenção e são intencionadas para serem aplicadas uniformemente em todo o relatório

descritivo e nas reivindicações a não ser que uma definição diferentemente expressada descrita proporciona uma definição mais ampla.

5 O termo C₁₋₅-alquila, sozinho ou em combinação com outros grupos, significa grupos de cadeia saturada, ramificada ou preferivelmente linear com um a cinco átomos de carbono, preferivelmente um a três átomos de carbono. Exemplos de grupos C₁₋₅-alquila são metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, iso-butila, sec-butila, terc-butila, e n-pentila.

10 O termo C₁₋₅-alcoxila, sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo R-O, no qual R é uma C₁₋₅-alquila. Grupos C₁₋₅-alcoxila preferidos são metoxila, etoxila, propoxila, iso-propoxila, isobutoxila, sec-butoxila e terc-butoxila.

15 O termo C₁₋₅-alquil-amino ou di-(C₁₋₅-alquil)amino, sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo R'-NH- ou um grupo R'-NR"-, respectivamente, nos quais R' e R" são cada um independentemente um grupo C₁₋₅-alquila. Exemplos preferidos de grupos C₁₋₅-alquil-amino ou de di-(C₁₋₅-alquil)amino são metil-amino, etil-amino, N,N-dimetil-amino, e N-metil-N-etil-amino.

O termo halogênio significa fluoro, cloro, bromo ou iodo, preferivelmente fluoro ou cloro.

20 Se o grupo A de Fórmula (I) representa um grupo bivalente assimétrico, um tal grupo estará conectado em um modo que a parte inicial do grupo A estará ligada no grupo carbonila de Fórmula (I) (o que significa que por exemplo a parte -NH de -NH-CH₂ estará ligada no grupo carbonila de Fórmula (I)).

25 Onde a forma plural por usada para compostos, sais, composições farmacêuticas, doenças e semelhantes, esta será intencionada para também significar um único composto, sal, ou semelhante.

Qualquer referência aqui acima ou aqui abaixo a um composto de Fórmula (I) é para ser entendida como também se referindo aos isômeros

configuracionais tais como enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros tais como racematos, diastereômeros, misturas de diastereômeros, racematos diastereoméricos, e misturas de racematos diastereoméricos, bem como sais (especialmente sais farmacologicamente aceitáveis) e complexos de solvente (incluindo hidratos) de tais compostos, e formas morfológicas, conforme apropriado e expediente.

Sais são preferivelmente os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I).

Grupos formadores de sal são grupos ou radicais possuindo propriedades básicas ou ácidas. Compostos possuindo pelo menos um grupo básico ou pelo menos um radical básico, por exemplo amino, um grupo amino secundário não formador de uma ligação peptídica ou um radical piridila, podem formar sais de adição de ácido, por exemplo com ácidos inorgânicos. Quando vários grupos básicos estão presentes sais de adição de mono- ou poli-ácido podem ser formados.

Compostos possuindo grupos ácidos, tais como um grupo carboxila ou um grupo hidroxila fenólico, podem formar sais de metal ou de amônio, tais como sais de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso, por exemplo sais de sódio, de potássio, de magnésio ou de cálcio, ou sais de amônio com amônia ou aminas orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias, por exemplo trietil-amina ou tri-(2-hidróxi-etil)-amina, ou bases heterocíclicas, por exemplo N-etil-piperidina ou N,N'-dimetil-piperazina. Misturas de sais são possíveis.

Compostos possuindo tanto grupos ácidos quanto grupos básicos podem formar sais internos.

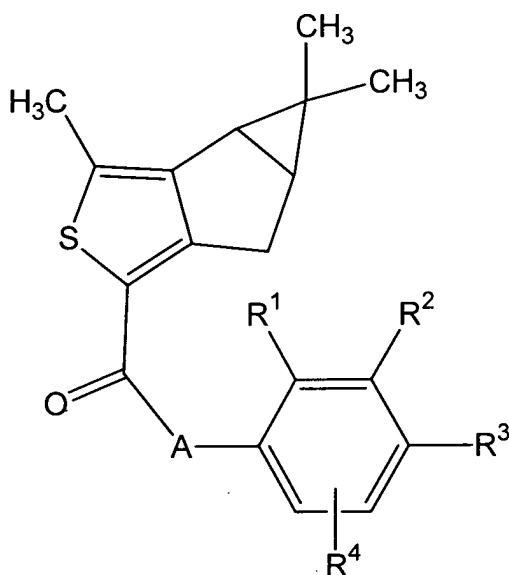
Para os propósitos de isolamento ou purificação, bem como no caso de compostos que são usados adicionalmente como intermediários, também é possível o uso de sais farmacologicamente não aceitáveis, e.g. os picratos. Apenas sais farmacologicamente aceitáveis, não-tóxicos podem ser

usados para propósitos terapêuticos, contudo, e estes sais são portanto preferidos.

A expressão sais farmaceuticamente aceitáveis inclui sais quer com ácidos orgânicos quer com ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fosforoso, ácido nitroso, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido pamóico, ácido esteárico, ácido glutâmico, ácido aspártico, ácido metano-sulfônico, ácido etano-dissulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido trifluoroacético, e semelhantes que são não tóxicos para os organismos vivos ou no caso de o composto de Fórmula (I) ser de natureza ácida com uma base inorgânica como uma base de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso, e.g. hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio e semelhantes. Para outros exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis, referência pode ser feita a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Os compostos de Fórmula (I) podem conter átomos de carbono assimétricos. Substituintes em uma ligação dupla podem estar presentes na forma cis-(= Z) ou trans (= E) a não ser que seja indicado de outro modo. Os compostos de Fórmula (I) portanto podem estar presentes como misturas de estereoisômeros ou preferivelmente como estereoisômeros puros. Misturas de estereoisômeros podem ser separadas em uma maneira *per se* conhecida, e.g. por cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina, HPLC ou cristalização.

i) A invenção refere-se aos novos compostos de tiofeno de Fórmula (I),



Fórmula (I)

na qual

A representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, ou $-\text{CH}_2-\text{NH}-$;

R^1 representa hidrogênio, C_{1-5} -alquila, C_{1-5} -alcoxila, ou
5 halogênio;

R^2 representa hidrogênio, C_{1-5} -alquila, C_{1-5} -alcoxila, trifluorometila, trifluorometoxila, ou halogênio;

R^3 representa 2,3-di-hidróxi-propila, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$,
10 (ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (C_{1-5} -alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C_{1-5} -alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(azetidina-3-ácido carboxílico C_{1-5} -alquil-éster)-1-il]-propila, (ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il-metila,
15 (ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, (C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-

propila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, -CH₂-(CH₂)_n-COOH, -CH₂-(CH₂)_n-CONR³¹R³², -CO-NHR³¹, 1-(1-(3-carbóxi-azetidínil))-2-acetila, 1-(1-(2-carbóxi-pirrolidínil))-2-acetila, 1-(1-(3-carbóxi-pirrolidínil))-2-acetila, 1-(1-(3-carbóxi-azetidínil))-3-propionila, 1-(1-(2-carbóxi-pirrolidínil))-3-propionila, 1-(1-(3-carbóxi-pirrolidínil))-3-propionila, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR³¹R³², 2-hidróxi-3-metóxi-propoxila, -OCH₂-(CH₂)_m-NR³¹R³², 2-pirrolidin-1-il-etoxila, 3-pirrolidin-1-il-propoxila, 2-piperazin-1-il-etoxila, 244-(C₁₋₅-alquila)-piperazin-1-il]-etoxila, 2-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxila, 3-piperazin-1-il-propoxila, 3-[4-(C₁₋₅-alquila)-piperazin-1-il]-propoxila, 3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxila, 2-morfolin-4-il-etoxila, 3-morfolin-4-il-propoxila, 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etoxila, 2-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etoxila, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, 3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, -O-CH₂-CON R³¹R³², 1-(1-(3-carbóxi-azetidínil))-1-oxo-2-etoxila, 1-(1-(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxila, 1-(1-(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxila, 3-carbamoil-propoxila, 3-(C₁₋₅-alquil-carbamoil)propoxila, 3-(2-hidróxi-etil-carbamoil)propoxila, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-N R³¹R³², 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propoxila, 3-

[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propoxila,
 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-
 [(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-
 hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(C₁₋₅-
 5 alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-
 [(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-
 il]-propoxila, 2-hidróxi-3-pirrolidin-1-il-propoxila, 2-hidróxi-3-piperazin-1-il-
 propoxila, 2-hidróxi-3-[4-(C₁₋₅-alquila)-piperazin-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-
 [4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-morfolin-4-il-
 10 propoxila, -NR³¹R³², -NHCO-R³¹, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R³³, -(CH₂)_nCH(OH)-
 CH₂-NHSO₂R³³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R³³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-
 NHSO₂R³³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR³⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴, -OCH₂-
 (CH₂)_m-NHCOR³⁴, ou -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴;

R³¹ representa hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila,
 15 2-hidróxi-etila, 2-hidróxi-1-hidróxi-metil-etila, 2-C₁₋₅-alcóxi-etila, 3-hidróxi-
 propila, 3-C₁₋₅-alcóxi-propila, 2-aminoetila, 2-(C₁₋₅-alquil-amino)etila, 2-(di-
 (C₁₋₅-alquila)amino)etila, carbóxi-metila, C₁₋₅-alquil-carbóxi-metila, 2-
 carbóxi-etila, ou 2-(C₁₋₅-alquil-carbóxi)etila;

R³² representa hidrogênio, metila, ou etila;

20 R³³ representa metila, etila, propila, isopropila, butila, 2-
 hidróxi-etila, 2-metóxi-etila, metil-amino, etil-amino, propil-amino, isopropil-
 amino, n-butil-amino, ou dimetil-amino;

R³⁴ representa hidróxi-metila, hidróxi-etila, amino-metila,
 metil-amino-metila, dimetil-amino-metila, amino-etila, 2-metil-amino-etila,
 25 ou 2-dimetil-amino-etila;

k representa o número inteiro 1,2, ou 3;

m representa o número inteiro 1 ou 2;

n representa 0, 1, ou 2; e

R⁴ representa hidrogênio, C₁₋₅-alquila, metoxila ou halogênio;

e isômeros configuracionais tais como enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros tais como racematos, diastereômeros, misturas de diastereômeros, racematos diastereoméricos, e misturas de racematos diastereoméricos, bem como sais e complexos de solvente de tais compostos, e formas morfológicas.

ii) Uma modalidade particular da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com a modalidade i), na qual R^3 representa 2,3-di-hidróxi-propila, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, (ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (C_{1-5} -alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, 2-[[ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[[C_{1-5} -alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[[ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[[C_{1-5} -alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, (ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (pirrolidina-3-ácido carboxílico C_{1-5} -alquil-éster)-1-il-metila, (ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, (C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, 2-[[pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-etila, 2-[[C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[[ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[[C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[[ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[[C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[[ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[[C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{CO}-\text{NHR}^{31}$, 1-(1-(3-carbóxi-azetidínil))-2-acetila, 1-(1-(2-carbóxi-pirrolidínil))-2-acetila, 1-(1-(3-carbóxi-pirrolidínil))-2-acetila, 1-(1-(3-carbóxi-azetidínil))-3-propionila, 1-(1-(2-carbóxi-pirrolidínil))-3-propionila, 1-(1-(3-carbóxi-pirrolidínil))-3-propionila, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-hidróxi-3-metóxi-propoxila, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-pirrolidin-1-il-etoxila, 3-pirrolidin-1-il-propoxila, 2-piperazin-1-il-etoxila, 244-(C_{1-5} -alquila)-piperazin-1-il]-etoxila, 2-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxila, 3-piperazin-1-il-propoxila, 3-[4-(C_{1-5} -alquila)-piperazi n-1-il]-propoxila, 3-[4-

(2-hidróxi-etil)-piperazi n-1-il]-propoxila, 2-morfolin-4-il-etoxila, 3-morfolin-4-il-propoxila, 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(pirrolidina-2-ácido carboxílico C₁₋₅-alquil-éster)-1-il]-etoxila, 2-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etoxila, 2-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etoxila, 3-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico C₁₋₅-alquil-éster)-1-il]-propoxila, 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, 3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, -O-CH₂-CONR³¹R³², 1-(1-(3-carbóxi-azetidínil))-1-oxo-2-etoxila, 1-(1-(pirrolidina-2-ácido carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxila, 1-(1-(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxila, 3-carbamoil-propoxila, 3-(C₁₋₅-alquil-carbamoil)propoxila, 3-(2-hidróxi-etilcarbamoil)propoxila, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR³¹R³², 3-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propoxila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propoxila, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-pirrolidin-1-il-propoxila, 2-hidróxi-3-piperazin-1-il-propoxila, 2-hidróxi-3-[4-(C₁₋₅-alquila)-piperazin-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propoxila, -NR³¹R³², -NHCO-R³¹, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R³³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R³³, -OCH₂-CF(OH)-CH₂-NHSO₂R³³,

$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCOR}^{34}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{34}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{34}$, ou $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{34}$, nas quais R^{31} , R^{32} , R^{33} e R^{34} são como definidos na reivindicação 1, e R^4 representa hidrogênio, C_{1-5} -alquila ou halogênio.

5 iii) Uma modalidade particular da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com a modalidade i) ou ii), na qual os compostos representados na Fórmula (1) constituem o isômero (1aS, 5aR) do derivado 1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno.

10 iv) Uma modalidade particular da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a iii), na qual A representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

v) Uma modalidade particular da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a iii), na qual A representa $-\text{NH}-\text{CH}_2-$.

15 vi) Outra modalidade particular da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a iii), na qual A representa $-\text{CH}_2-\text{O}-$.

20 vii) Uma outra modalidade preferida da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a vi), na qual R^1 representa hidrogênio, e R^2 e R^4 representam um grupo metila.

viii) Outra modalidade adicional preferida da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a vii), na qual R^4 está na posição orto com respeito a R^3 .

25 ix) Outra modalidade adicional preferida da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a vi), na qual R^1 representa hidrogênio, R^2 representa um grupo metila, e R^4 representa um grupo etila na posição orto com respeito a R^3 .

x) Outra modalidade adicional preferida da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a

vi), na qual R^1 representa hidrogênio, R^2 representa um grupo metoxila, e R^4 representa cloro ou fluoro ambos na posição orto com respeito a R^3 .

xi) Outra modalidade adicional preferida da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a vi), na qual R^1 representa hidrogênio, R^2 representa um grupo metila e R^4 representa cloro na posição orto com respeito a R^3 .

xii) Outra modalidade adicional preferida da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a xi), na qual R^3 representa 2,3-di hidróxi-propila, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{N R}^{31}\text{R}^{32}$, (ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, 2-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(azetidina-3-ácido carboxílico C₁₋₅-alquil-éster)-1-il]-propila, (ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, (C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{CO-NHR}^{31}$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ e nos quais R^{31} e R^{32} são como definidos na modalidade i.

xiii) Outra modalidade adicional preferida da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) e iii) a xi), na qual R^3 representa 2,3-di hidróxi-propila, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{N R}^{31}\text{R}^{32}$, (ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (C₁₋₅-alquil-éster de ácido

azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, 2-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-
 etila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 3-
 [(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(azetidina-3-ácido
 carboxílico C₁₋₅-alquil-éster)-1-il]-propila, (ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-
 5 il-metila, (C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il-metila,
 (ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, (C₁₋₅-alquil-éster de ácido
 pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-
 il]-etila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-
 [(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido
 10 pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-
 propila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propila,
 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido
 pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, -CH₂-(CH₂)_n-COOH, -CH₂-(CH₂)_n-
 CONR³¹R³², -CO-NHR³¹ ou -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR³¹R³² e nos quais R³¹ e
 15 R³² são como definidos na modalidade i.

xiv) Outra modalidade adicional preferida da invenção refere-
 se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a
 xi), na qual R³ representa -OCH₂-(CH₂)_m-NR³¹R³², 2-pirrolidin-1-il-etoxila, 3-
 pirrolidin-1-il-propoxila, 2-piperazin-1-il-etoxila, 2-[4-(C₁₋₅-alquil)-piperazin-
 20 1-il]-etoxila, 2-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxila, 3-piperazin-1-il-
 propoxila, 3-[4-(C₁₋₅-alquil)-piperazin-1-il]-propoxila, 3-[4-(2-hidróxi-etil)-
 piperazin-1-il]-propoxila, 2-morfolin-4-il-etoxila, 3-morfolin-4-il-propoxila,
 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido
 azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-
 25 il]-etoxila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-
 etoxila, 2-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster
 de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-
 il]-etoxila, 2-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etoxila, 3-[(ácido azetidina-3-
 carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-

carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, 3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, -O-CH₂-CONR³¹R³², 3-carbamoil-propoxila, 3-(C₁₋₅-alquil-carbamoil)propoxila, 3-(2-hidróxi-etil-carbamoil)propoxila, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-N R³¹R³², 3-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propoxila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propoxila, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-pirrolidin-1-il-propoxila, 2-hidróxi-3-piperazin-1-il-propoxila, 2-hidróxi-3-[4-(C₁₋₅-alquil)-piperazin-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxila, ou 2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propoxila e nos quais R³¹ e R³² são como definidos na modalidade i.

xv) Outra modalidade adicional preferida da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a xi), na qual R³ representa -OCH₂-(CH₂)_m-NR³¹R³², -O-CH₂-CONR³¹R³², ou -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR³¹R³², nos quais R³¹ representa metila ou 2-hidróxi-etila, e R³² representa hidrogênio.

xvi) Outra modalidade adicional preferida da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a xi), na qual R³ representa -OCH₂-(CH₂)_m-NR³¹R³², 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etoxila, 2-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etoxila, 2-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etoxila, 3-[(ácido azetidina-3-

carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, 3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, -O-CH₂-CONR³¹R³², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR³¹R³², 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propoxila, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propoxila, 2-hidróxi-3-pirrolidin-1-il-propoxila, 2-hidróxi-3-piperazin-1-il-propoxila, 2-hidróxi-3-[4-(C₁₋₅-alquil)-piperazin-1-il]-propoxila e nos quais R³¹ e R³² são como definidos na modalidade i.

xvii) Outra modalidade adicional preferida da invenção refere-se aos derivados de tiofeno de acordo com qualquer uma das modalidades i) a xi), na qual R³ representa -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R³³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R³³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR³⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR³⁴, ou -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴ e nos quais R³³ e R³⁴ são como definidos na modalidade i.

xviii) Derivados de tiofeno específicos especialmente preferidos de acordo com a Fórmula I são:

3-[4-(3-amino-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-[4-(3-metil-amino-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-{4-[3-(2-hidróxi-etil-amino)-propil]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-{4-[3-(2-hidróxi-1-hidróxi-metil-etil-amino)-propil]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

ácido 1-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-
hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-benzil}-azetidina-3-
carboxílico,

5 ácido 3-(2-hidróxi-3-{2-metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-tri-
metil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-
propil-amino)-propiônico,

3[3-cloro-4-(2-hidróxi-3-metil-amino-propóxi)-fenil]-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propan-1-ona,

10 ácido 3-(3-{2-cloro-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-
hidróxi-propil-amino)-propiônico,

15 3[3,5-dimetil-4-(2-metil-amino-etóxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-
1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-
1-ona,

3-[4-(2-dimetil-amino-etóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-
1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-
1-ona,

20 3-{4-[2-(2-hidróxi-etil-amino)-etóxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propan-1-ona,

3-{4-[2-(2-hidróxi-1-hidróxi-metil-etil-amino)-etóxi]-3,5-di-
metil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-
propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

25 3-[3,5-dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-
1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-
1-ona,

ácido 1-(2-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil)-

azetidina-3-carboxílico,

3-{4-[3-(2-hidróxi-etil-amino)-propóxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propan-1-ona,

5 ácido (3-{2,6-di metil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-tri metil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-propil-
amino)-acético,

3-[4-(3-amino-2-hidróxi-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
10 il)-propan-1-ona,

3-[4-(2-hidróxi-3-metil-amino-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propan-1-ona,

3-{4-[2-hidróxi-3-(2-hidróxi-etil-amino)-propóxi]-3,5-dimetil-
15 fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-
propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-{4[2-hidróxi-3-(2-hidróxi-1-hidróxi-metil-etil-amino)-
propóxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-
3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

20 ácido (3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-
hidróxi-propil-amino)-acético,

ácido 1-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-
25 hidróxi-propil)- azetidina-3-carboxílico,

2-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-
tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-acetamida,

2-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-
tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-N-(2-hidróxi-

etil)-acetamida,

3-{3-etil-4[2-hidróxi-3-(2-hidróxi-etil-amino)-propóxi]-5-metil-fenil}-1-((1aR,5aS)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

5 3-[3-cloro-5-metóxi-4-(2-metil-amino-etóxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

10 3-[3-cloro-4-(2-dimetil-amino-etóxi)-5-metóxi-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-{3-cloro-4-[2-(2-hidróxi-etil-amino)-etóxi]-5-metóxi-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

15 ácido 1-(2-{2-cloro-6-metóxi-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil)-azetidina-3-carboxílico,

3-{3-cloro-4-[3-(2-hidróxi-etil-amino)-propóxi]-5-metóxi-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

20 3-{3-cloro-4-[2-hidróxi-3-(2-hidróxi-etil-amino)-propóxi]-5-metóxi-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

25 ácido 3-(3-{2-cloro-6-metóxi-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-hidróxi-propil-amino)-propiônico,

3-[3-cloro-4-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-5-metil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

N-(2-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-

1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil)-metano-sulfonamida,

(2-{2,6-di metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil)-amida de
5 ácido etano-sulfônico,

(2-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil)-amida de
ácido propano-1-sulfônico,

N-(3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
10 1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-propil)-1-metano-sulfonamida,

N-(3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-
hidróxi-propil)-metano-sulfonamida,

15 (3-{2,6-di metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-hidróxi-propil)-amida de ácido etano-sulfônico,

(3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-hidróxi-
20 propil)-amida de ácido propano-1-sulfônico,

N-(3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-
hidróxi-propil)-2-hidróxi-acetamida, e

25 N-(3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-propil)-2-hidróxi-acetamida.

xix) Derivados de tiofeno específicos especialmente preferidos de acordo com a Fórmula I são:

3-[4-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-

((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

2-amino-N-(3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-hidróxi-propil)-acetamida,

3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidróxi-1-hidróxi-metil-etil)-propionamida,

3-[4-(2,3-di-hidróxi--propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aR,5aS)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

N-(3-{2-etil-6-metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-hidróxi-propil)-2-hidróxi-acetamida,

3-{2-etil-6-metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidróxi-etil)-propionamida,

3-{2-etil-6-metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidróxi-1-hidróxi-metil-etil)-propionamida,

3-[3,5-dicloro-4-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-[4-(2-hidróxi-etil-amino)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona, e

3-[4-(3-hidróxi-propil-amino)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona.

Os compostos de Fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, e.g. na forma de composições farmacêuticas para administração enteral, parenteral ou tópica. Podem ser administrados, por exemplo, peroralmente, e.g. na forma de 5 tabletes, tabletes revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina mole e dura, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, e.g. na forma de supositórios, parenteralmente, e.g. na forma de soluções de injeção ou soluções de infusão, ou topicamente, e.g. na forma de pomadas, cremes ou óleos.

10 A produção de composições farmacêuticas pode ser efetuada em uma maneira que será familiar para qualquer pessoa experiente na arte (veja por exemplo Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science) ao trazer os compostos de Fórmula (I) ou seus sais 15 farmacologicamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapêuticamente valiosas, em uma forma de administração galênica junta com materiais veículo líquidos ou sólidos farmacologicamente aceitáveis, inertes, não-tóxicos, adequados e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos normais.

20 As composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula (I) são úteis para a prevenção e/ou o tratamento de doenças ou distúrbios associados com um sistema imune ativado.

25 Tais doenças ou distúrbios são selecionadas(os) do grupo consistindo de rejeição de órgãos transplantados selecionados de rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas, córnea, e pele; doenças de enxerto-versus-hospedeiro ocasionadas por transplante de célula-tronco; síndromes autoimunes incluindo de artrite reumatóide, esclerose múltipla, doenças intestinais inflamatórias tais como doença de Crohn e colite ulcerativa, psoríase, artrite psoriática, e tireoidite tal como tireoidite de Hashimoto, uveo-

retinite; doenças atópicas tais como rinite, conjuntivite, dermatite; asma; diabetes de tipo I; doenças autoimunes pós-infecciosas incluindo febre reumática e glomerulonefrite pós-infecciosa; cânceres sólidos e metástase de tumor.

5 Preferivelmente, as doenças ou os distúrbios a serem prevenidos ou tratados com os compostos de Fórmula (I) são selecionadas(os) do grupo consistindo de rejeição de órgãos transplantados selecionadas(os) do grupo consistindo de rejeição de órgãos transplantados selecionados de rim, fígado, coração e pulmão; doenças de enxerto-versus-hospedeiro ocasionadas por transplante de célula-tronco; síndromes autoimunes selecionadas de artrite reumatóide, esclerose múltipla, psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e tireoidite de Hashimoto; e dermatite atópica.

10 A presente invenção também se refere a um método para a prevenção ou o tratamento de uma doença ou de um distúrbio aqui mencionada(o) compreendendo administrar a um paciente uma quantidade farmacologicamente efetiva de um composto de Fórmula (I).

15 Além disso, os compostos de Fórmula (I) também são úteis, em combinação com um ou vários agentes imunomoduladores, para a prevenção e/ou o tratamento das doenças e dos distúrbios aqui mencionadas(os). De acordo com uma modalidade preferida da invenção, os citados agentes são selecionados do grupo consistindo de imunossuppressores, corticosteróides, NSAID's, drogas citotóxicas, inibidores de molécula de adesão, citocinas, inibidores de citocina, antagonistas de receptor de citocina e receptores de citocina recombinantes.

25 Ainda um outro objetivo da presente invenção é um processo para preparar uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I) pela mistura de um ou mais ingredientes ativos com excipientes inertes em uma maneira *per se* conhecida.

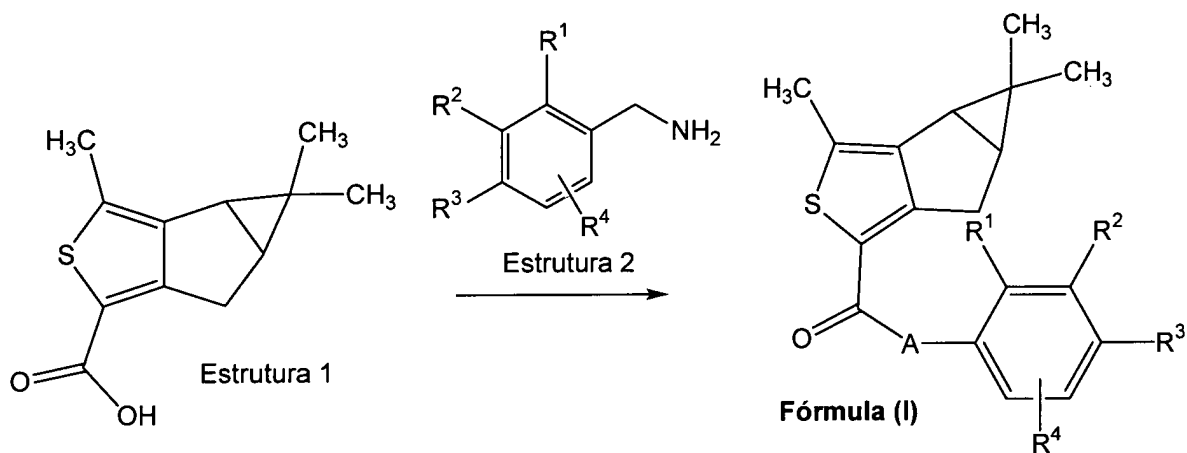
A presente invenção também se refere ao uso de um composto

de Fórmula (I) para a preparação de uma composição farmacêutica, opcionalmente para uso em combinação com um ou vários agentes imunomoduladores, para a prevenção e/ou o tratamento das doenças e dos distúrbios aqui mencionados.

5 A presente invenção também se refere às pró-drogas de um composto de Fórmula (I) que se convertem *in vivo* ao composto de Fórmula (I) como tal. Qualquer referência a um composto de Fórmula (I) é portanto para ser entendida como também se referindo às pró-drogas correspondentes do composto de Fórmula (I), conforme apropriado e expediente.

10 Os compostos de Fórmula (I) podem ser manufaturados pelos métodos dados abaixo, pelos métodos dados nos Exemplos ou por métodos análogos. Condições de reação ótimas podem variar com os solventes ou reagentes particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas por uma pessoa experiente na arte por procedimentos de otimização rotineiros.

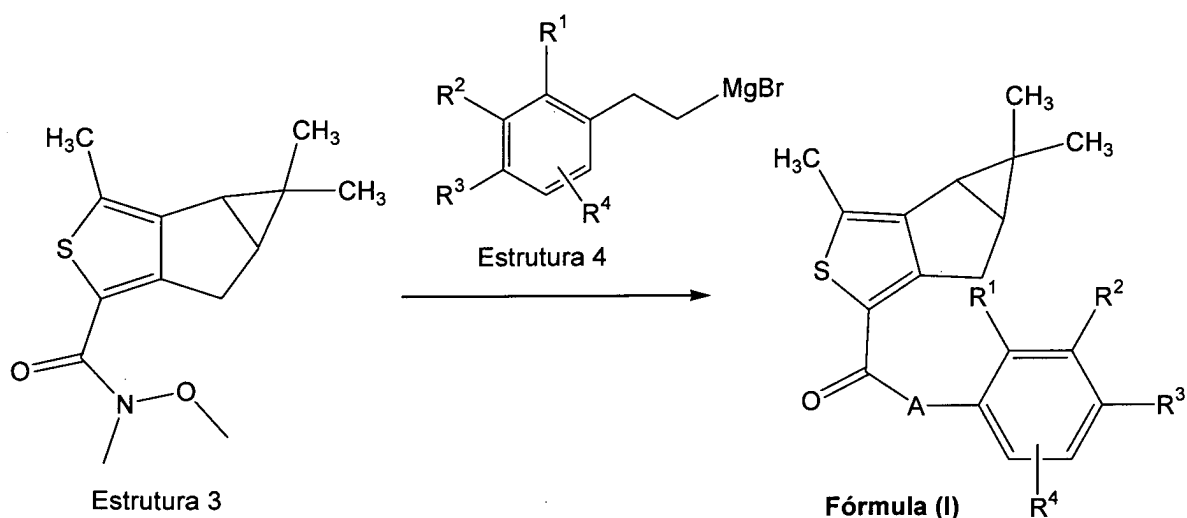
15 Os compostos de Fórmula (I) da presente invenção podem ser preparados de acordo com a seqüência geral de reações descrita abaixo. Apenas umas poucas possibilidades de síntese dando os compostos de Fórmula (I) são descritas.



20 No caso A representa -NH-CH₂-, os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados pela reação de um composto de Estrutura 1 com um composto de Estrutura 2 na presença de um agente ativador tal como EDC,

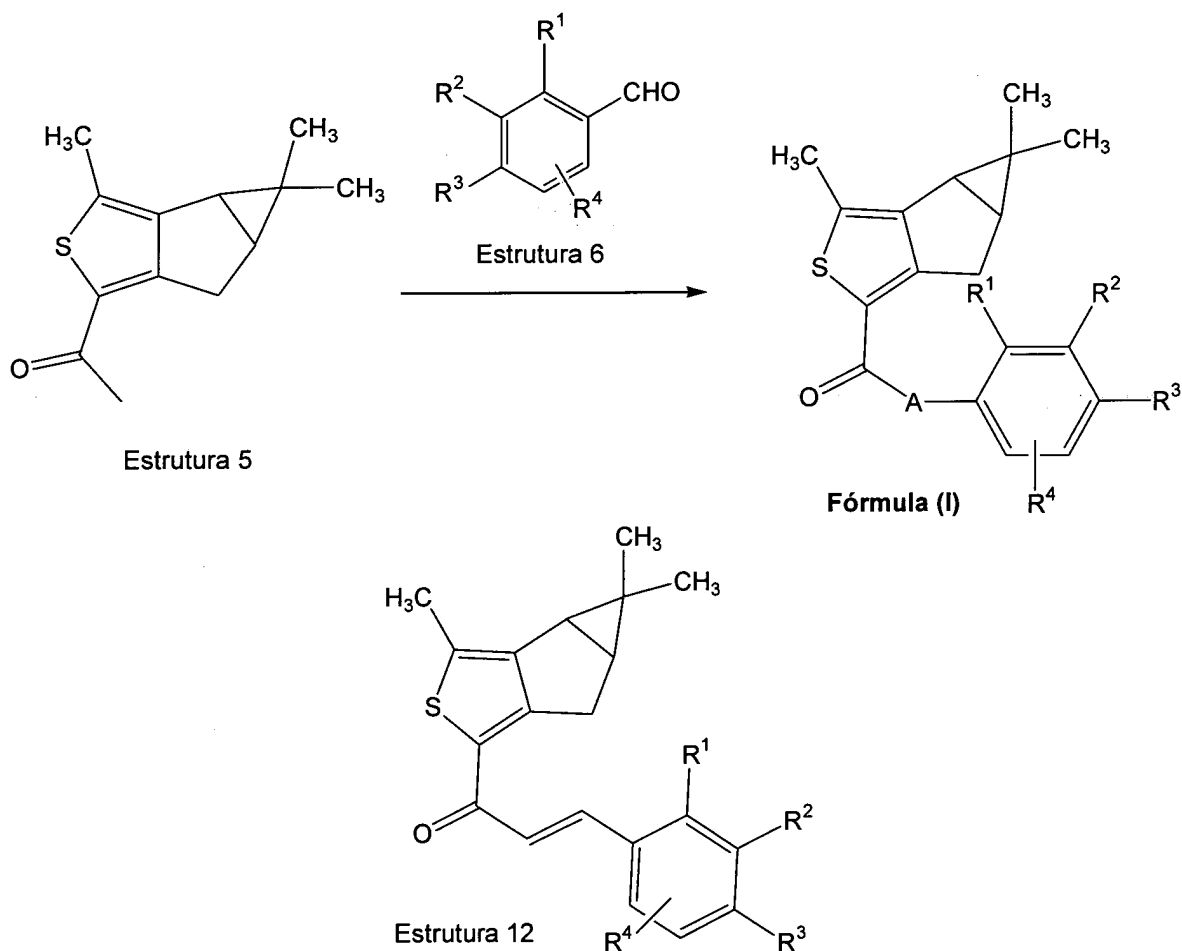
DCC, HOBt, BOP, PyBOP, BOP-Cl, etc. em um solvente tal como THF, dioxano, DMF, DCM, acetonitrila, etc.

No caso A representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, os compostos de Fórmula (I) pode ser preparado pela reação de um composto de Estrutura 3 com um composto de Estrutura 4 sob condições de Grignard, preferivelmente em temperaturas abaixo de rt. O reagente de Grignard de Estrutura 4 é preparado de acordo com metodologia padrão. Os grupos funcionais presentes nos resíduos R^1 a R^4 podem requerer proteção temporária ou podem ser até mesmo introduzidos em etapas adicionais que seguem à reação de Grignard. O composto de amida de Weinreb de Estrutura 3 é preparado pelo tratamento do composto de Estrutura 1 com cloridrato de N,O-dimetil-hidroxil-amina na presença de reagente copulante tal como EDC, DCC, etc. (M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, "N-Methoxy N-methyl amides (Weinreb amides) in modern organic synthesis", *Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* 339 (1997), 517-524; J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, "The growing synthetic utility of Weinreb's amide", *Journal fuer Praktische Chemie* (Weinheim, Alemanha) 342 (2000) 340-347; V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, "Recent advances in the application of N,O-dialkylhydroxylamines in organic chemistry", *Current Organic Chemistry* 7 (2003), 967-993).



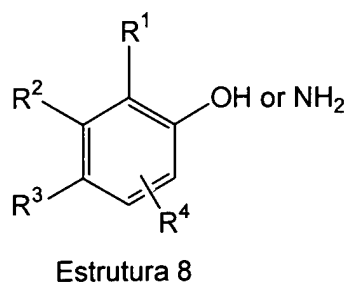
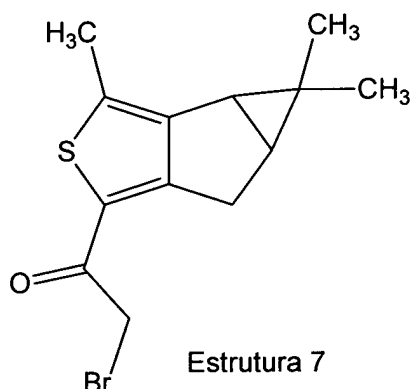
No caso A representa $-\text{CH}=\text{CH}-$, os compostos de Fórmula (I)

podem ser preparados pela reação de um composto de Estrutura 5 com um composto de Estrutura 6. Compostos de Fórmula (I) na qual A representa -CH₂-CH₂- também podem ser preparados pela reação de um composto de Fórmula (I) na qual A representa -CH=CH- (Estrutura 12) com hidrogênio na presença de um catalisador tal como Pd/C, Pt/C, PtO₂, etc. em um solvente tal como etanol, metanol, THF, etc.



Compostos de Fórmula (I) na qual A representa -CH₂-O- ou -CH₂-NH- podem ser preparados pela reação de um composto de Estrutura 7 com um composto de Estrutura 8 na presença ou ausência de uma base tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, terc-butóxido de K, NaOH, NaH, trietil-amina, DIPEA, etc. em um solvente tal como acetona, DMF, THF, dioxano, etc. ou suas misturas. O composto de Estrutura 7 pode ser preparado pela reação de composto de Estrutura 5 com um agente de bromação tal como dibrometo de brometo de fenil-trimetil-amônio, tribrometo de benzil-trimetil-amônio,

dibrometo de trifenil-fosfina, etc. em um solvente tal como DCM, clorofórmio, THF, dietil-éter, metanol, etanol, etc. e suas misturas.

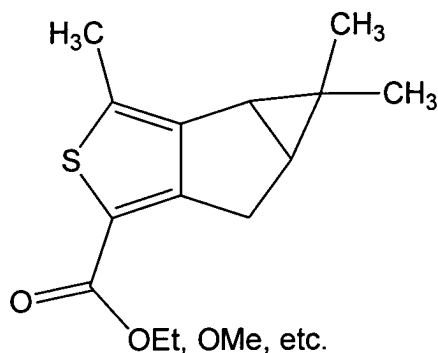


O composto de Estrutura 5 pode ser preparado pelo tratamento do composto de Estrutura 1 com MeLi em um solvente tal como dietil-éter, THF, dioxano, em temperaturas entre -20°C e 50°C . Alternativamente, o composto de Estrutura 5 pode ser preparado pela reação de composto de Estrutura 3 com brometo de metil-magnésio.

Dependendo da natureza das funcionalidades presentes nos resíduos R^1 a R^4 em Estruturas 2, 4, 6 e 8, estas funcionalidades podem requerer proteção temporária. Grupos protetores apropriados são conhecidos por uma pessoa experiente na arte e incluem e.g. um grupo benzila ou um grupo trialkil-silila para proteger um álcool, um cetal para proteger um diol, etc. Estes grupos protetores podem ser empregados de acordo com metodologia padrão (e.g. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley New York, 1991; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, 1994). Alternativamente, os resíduos desejados R^1 a R^4 também podem ser introduzidos em etapas posteriores que seguem a ciclização de um composto de Estrutura 1, 3, 5 ou 7 com um precursor adequado de um composto de Estrutura 2, 4, 6 ou 8, respectivamente. Os compostos de Estrutura 2, 4, 6 e 8 ou seus precursores quer estão comercialmente disponíveis quer são preparados de acordo com procedimentos conhecidos por uma pessoa experiente na arte.

O composto de Estrutura 1 pode ser preparado pela reação de

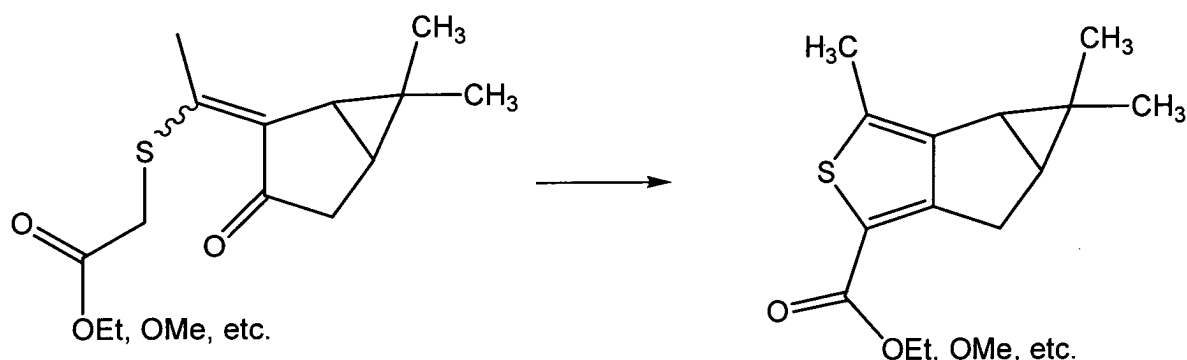
um composto de Estrutura 9 com uma base aquosa tal como NaOH aq., LiOH aq., KOH aq., etc. ou um ácido tal como HCl aq., ácido trifluoro-acético, etc. em um solvente tal como água, etanol, metanol, THF, etc. ou suas misturas.



Estrutura 9

Os compostos de Estrutura 9 são preparados pelo tratamento de um composto de Estrutura 10 com uma base não-aquosa tal como NaOMe, NaOEt, KO-terc-Bu, DBU, etc. em um solvente tal como metanol, etanol, THF, DMF, etc.

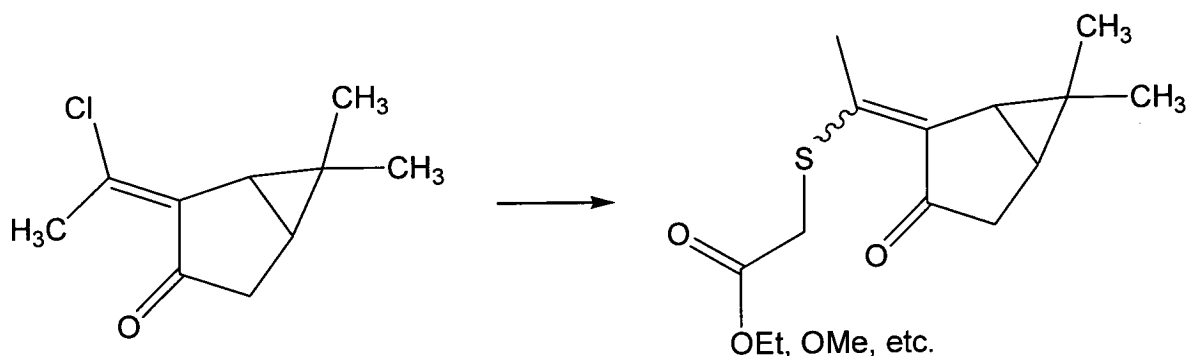
ou misturas dos mesmos preferivelmente em temperaturas elevadas.



Estrutura 10

Estrutura 9

Os compostos de Estrutura 10 são preparados pelo tratamento de um composto de Estrutura 11 com um éster de ácido 2-mercapto acético na presença de uma base tal com NaH, NaOEt, NaOMe, terc-butóxido de K, etc. em THF, dioxano, DMF, etanol, metanol, etc. ou suas misturas. Em adição, o composto de Estrutura 1 também pode ser preparado em um procedimento de três etapas em um pote partindo do composto de Estrutura 11 seguindo a seqüência de reação acima.



Estrutura 11

Estrutura 10

O (1S,5R)-isômero de 2-[1-cloro-etilideno]-6,6-dimetil-biciclo[3.1.0]hexan-3-ona ((1S,5R)-isômero de composto de Estrutura 11) pode ser preparado partindo de (+)-3-careno comercialmente disponível de acordo com os procedimentos dados na literatura (e.g. S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya e A. V. Tkachev, *Tetrahedron Asymmetry* 5 (1994), 479-489; S. A. Popov, A. V. Tkachev; *Synthetic Commun.* 31 (2001), 233-243).

A forma racêmica de Estrutura 11 pode ser preparada partindo de (+)-3-careno seguindo os procedimentos dados na literatura (W. Cocker, D. H. Grayson, *Tetrahedron Lett.* 51 (1969), 4451-4452; S. Lochynski; B. Jarosz, M. Walkowicz, K. Piatkowski, *J. Prakt. Chem. (Leipzig)* 330 (1988), 284-288; M. Walkowicz, H. Kuczynsky, C. Walkowicz, *Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum* 41 (1967), 927-937; H. Kuczynski, M. Walkowicz, C. Walkowicz, K. Nowak, I. Z. Siemion, *Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum*, 38 (1964), 1625-1633; A.V. Pol, V. G. Naik, H. R. Sonawane, *Ind. J. Chem. Sect. B*, 19 (1980) 603-604; S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya e A. V. Tkachev, *Tetrahedron Asymmetry* 5 (1994), 479-489; S. A. Popov, A. V. Tkachev; *Synthetic Commun.* 31 (2001), 233-243) e é exemplificado abaixo.

Os compostos de Fórmula (I) que se baseiam no (1R,5S)-isômero de 2-[1-cloro-etilideno]-6,6-dimetil-biciclo[3.1.0]hexan-3-ona ((1R,5S)-isômero de composto de Estrutura 7) podem ser obtidos pela resolução da mistura racêmica da mistura racêmica de um composto de

Fórmula (I), ou de um de seus precursores, em seus enantiômeros puros por um método *per se* conhecido por uma pessoa experiente na arte, preferivelmente por cromatografia ou cristalização.

Exemplos

5 Os seguintes exemplos ilustram a invenção mas não limitam o seu escopo.

Todas as temperaturas são enunciadas em graus Celsius. Compostos são caracterizados por ¹H-RMN (300 MHz) ou ¹³C-RMN (75 MHz) (Varian Oxford; deslocamentos químicos são dados em ppm em relação ao solvente usado; multiplicidades: s = singleto, d = dubleto, t = tripleto; p = pentupleto, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, br = largo, constantes de acoplamento são dadas em Hz); por LC-MS (Finnigan Navigator with HP 1100 Binary Pump e DAD, coluna: 4,6 mm x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 µm, 12,0 nm, gradiente: 5-95% de acetonitrila em água, 1
15 min, com 0,04% de ácido trifluoro-acético, fluxo: 4,5 mL/min), t_R é dado em min; por TLC (placas TLC da Merck, Silica gel 60 F254); ou por ponto de fusão. Compostos são purificados por HPLC preparativa (coluna: X-terra RP18, 50 mm x19 mm, 5 µm, gradiente: 10-95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) ou por MPLC (bomba Labomatic MD-80-
20 100, detector Linear UVIS-201, coluna: 350 mm x18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: 10% de metanol em água para 100% de metanol).

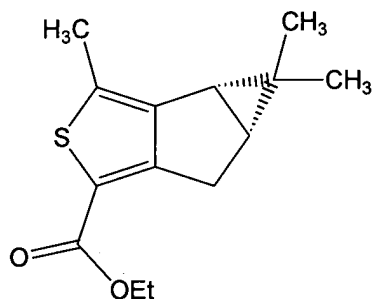
Abreviações (como aqui usadas)

abs.	absoluto
aprox.	aproximadamente
25 aq.	aquoso(a)
atm	atmosfera
BOC-anhydride	dicarbonato de di-terc-butila
BOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il-óxi)-tris-(dimetil-amino)-fosfônio

	BOP-Cl	cloreto de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico
	BSA	albumina de soro bovino
	Bu	butil
	CC	cromatografia em coluna
5	conc.	Concentrado(a)
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCC	diciclo-hexil-carbodiimida
	DCM	diclorometano
	DEAD	dietil-azo-dicarboxilato
	DIPEA	diisopropil-etil-amina, base de Hünig, etil-diisopropil-amina
	DMF	dimetil-formamida
	DMSO	dimetil-sulfóxido
	DPPP	1,3-bis-(difenil-fosfino)-propano
15	EA	acetato de etila
	EDC	N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-carbodiimida
	eq.	equivalente(s)
	Et	etil
	h	hora(s)
20	Hex	hexano
	HMDS	hexametil-disilazano
	HOBt	1-hidróxi-benzotriazol
	HPLC	cromatografia líquida de desempenho alto
	HV	condições de vácuo alto
25	LC-MS	cromatografia líquida - espectro de massa
	Me	metil
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografia líquida de pressão média
	NMO	N-metil-morfolina-N-óxido

	OAc	acetato
	prep.	preparativa
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris-pirolidino-fosfônio
5	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado(a)
	S1P	esfingosina 1-fosfato
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1 H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametil-urônio
	TFA	ácido trifluoro-acético
	THF	tetra-hidro-furano
	TLC	cromatografia em camada fina
	t _R	tempo de retenção

15 Etil-éster de ácido (1aS,5aR)-1,1,2-Trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno-4-carboxílico (Composto de Estrutura 9)



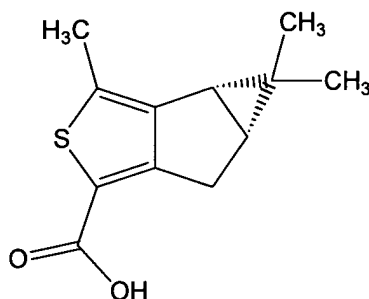
20 a) NaH (7,0 g, dispersão 60% de em óleo mineral, 175 mmol) é lavado com pentano (100 mL) antes de ser suspenso em THF (400 mL). A suspensão é esfriada para 0°C e uma solução de 2-mercapto-acetato de etila (12,62 g, 105 mmol) em THF (50 mL) é adicionada durante um período de 20 min. A temperatura da reação é mantida a 5-10°C. Sob completitude da adição, o esfriamento é removido e agitação é continuada por 30 min. Uma solução de (1S, 5R)-2-(1-cloro-(E)-etilideno)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona (S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya e A. V. Tkachev, *Tetrahedron Asymmetry* 5 (1994), 479-489; S. A. Popov, A.

V. Tkachev; *Synthetic Commun.* 31 (2001), 233-243) (12,93 g, 70 mmol) em THF (50 mL) é adicionada na suspensão e a mistura resultante é agitada por 1,5 h na rt. A mistura é filtrada, o filtrado é concentrado para cerca de 100 mL, diluído com NaOH aq. 1 M (100 mL) e extraído duas vezes com DCM (150 mL). Os extratos são secos sobre Na₂SO₄ e evaporados para dar uma mistura E/Z bruta de etil-éster de ácido {1 -[(1S,5R)-6,6-dimetil-3-oxo-biciclo[3,1,0]hexilideno]-etil-sulfanil}-acético (18,2 g) como um óleo marrom. LC-MS: t_R = 1,00 min, [M+1]⁺ = 269,13. ¹H RMN (CDCl₃): δ 4,22 (q, J = 7,0 Hz, 2H ambos isômeros), 3,67 (d, J = 15,8 Hz, 1H isômero maior), 3,63 (d, J = 15,8 Hz, 1H isômero menor), 3,58 (d, J = 15,8 Hz, 1H isômero maior), 3,54 (d, J = 15,8 Hz, 1H isômero menor), 2,67 (dd, J = 6,4, 19,4 Hz, 1H isômero menor), 2,60 (dd, J = 7,0, 19,4 Hz, 1H isômero maior), 2,58 (s, 3H isômero menor), 2,52 (s, 3H isômero maior), 2,36-2,32 (m, 1H isômero maior), 2,30-2,26 (m, 1H isômero maior, 1H isômero menor), 2,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H isômero menor), 2,00 (d, J = 7,0 Hz, 1H isômero maior), 1,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H isômero menor), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H isômero maior), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H isômero menor), 1,18 (s, 3H isômero maior), 1,15 (s, 3H isômero menor), 0,89 (s, 3H isômero menor), 0,85 (s, 3H isômero maior).

b) Uma solução de Na (1,70 g, 74,8 mmol) em etanol abs. (75 mL) é aquecida para 60°C antes de ser tratada com uma solução de etil éster de ácido {1-[(1S,5R)-6,6-dimetil-3-oxo-biciclo[3,1,0]hex-(2Z)-ilideno]-etil-sulfanil}-acético bruto (18,2 g, 68,0 mmol) em etanol abs. (200 mL). A mistura é agitada a 75°C por 20 min, então esfriada para rt, diluída com NaOH aq. 0,5 M (500 mL) e extraída com DCM (450 + 200 mL). Os extratos combinados são secos sobre Na₂SO₄, filtrados e o solvente é removido em vácuo. Isto dá etil-éster de ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno-4-carboxílico bruto (10,5 g) como um óleo amarelo de pureza de 87% de (LC-MS, UV 280 nm). LC-MS: t_R = 1,11 min, [M+1]⁺ = 251,14; ¹H RMN (CDCl₃): δ 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (dp,

J_d = 18,8 Hz, J_p = 3,5 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 19,3, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

Ácido (1a_S,5a_R)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno-4-carboxílico (Composto de Estrutura 1)

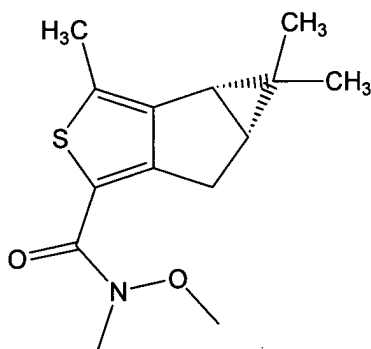


Em uma solução de etil-éster de ácido (1a₅,5a_R)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno-4-carboxílico bruto (10,3 g, 41,2 mmol) em etanol (200 mL) uma solução de LiOH aq. 2N (300 mL) é adicionada. A mistura resultante é agitada a 70°C por 1 h, esfriada para rt e diluída com água (250 mL). A solução aq. é extraída três vezes com DCM (125 mL) antes de ser acidulada para pH 3 pela adição de ácido cítrico. A solução acidulada é extraída duas vezes com DCM (2x250 mL). Estes segundos extratos são combinados, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e evaporados para deixar ácido (1a₅,5a_R)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno-4-carboxílico (7,0 g) como um sólido amarelo. LC-MS: t_R = 0,95 min, [M+1]⁺ = 223,00. ¹H RMN (CDCl₃): δ 3,04-2,92 (m, 1H), 2,83 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

Alternativamente, ácido (1a₅,5a_R)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno-4-carboxílico também é obtido pelo seguinte procedimento: em uma solução de sódio (2,80 g, 122 mmol) em etanol (400 mL) uma solução de etil-éster de ácido mercapto-acético (14,64 g, 122 mmol) em etanol (40 mL) é adicionada. A solução é agitada por 5 min antes de (15, 5R)-2-(1-cloro-(E)-etilideno)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona (15,0 g, 81,2 mmol) em etanol (40 mL) ser adicionada em gotas. A

solução torna-se ligeiramente quente (aprox. 30°C) e muda de laranja para marrom. Um precipitado fino é formado. Agitação é continuada na rt por 1 h. Então, uma solução de sódio (2,24 g, 97,5 mmol) em etanol (75 mL) é adicionada rapidamente e a mistura é aquecida para 75°C por 1 h. Uma
 5 solução aq. de LiOH 2N (75 mL) é adicionada e agitação é continuada na 75°C por 2 h, então na rt por 16 h. Cerca de 2/3 do solvente é removido em vácuo, a mistura restante é diluída com água (250 mL) e extraída com DCM (200 mL). O extrato orgânico é lavado duas vezes com 1 N aq. [sic] (100 mL). As camadas aquosas combinadas são aciduladas pela adição de HCl aq. 2N e extraídas três vezes com dietil-éter (3x300 mL). Os extratos orgânicos são secos sobre MgSO₄ e evaporados. O resíduo restante é suspenso em acetonitrila, filtrado, lavado com acetonitrila adicional e seco sob vácuo alto para dar o composto título (12,02 g) como um pó cristalino amarelo pálido a bege.

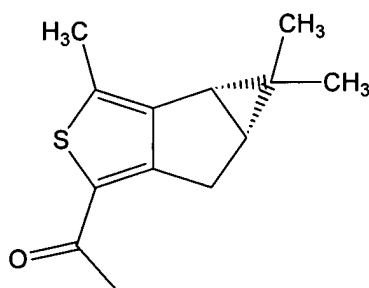
15 Metóxi-metil-amida de [ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno-4-carboxílico (Composto de Estrutura 3)



Uma mistura de cloridrato de N,O-dimetil-hidroxil-amina (158 mg, 1,62 mmol) e ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno-4-carboxílico (300 mg, 1,35 mmol) em DCM (30
 20 mL) e acetonitrila (10 mL) é tratada com diisopropil-etil-amina (209 mg, 1,62 mmol). Na solução transparente resultante EDC•HCl (311 mg, 1,62 mmol) é adicionado e a mistura é agitada na rt por 18 h antes de ser diluída com DCM (50 mL) e lavada com HCl aq. 1 N (2x50 mL) e NaOH aq. 1 N (50 mL). A

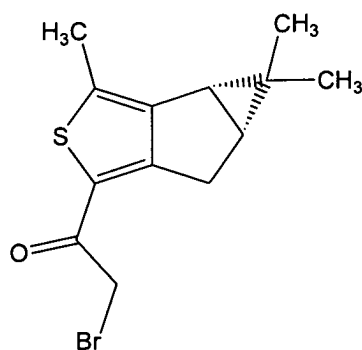
camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4 e evaporada. O produto bruto é purificado por HPLC prep. (Phenomenex AQUA 30 mm x 75 mm, gradiente de 20-95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar metóxi-metil-amida de ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno-4-carboxílico (200 mg) como um sólido amarelo pálido. LC-MS: $t_R = 1,02$ min, $[\text{M}+1]^+ = 266,04$. ^1H RMN (CDCl_3): δ 3,75 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,93 (d, $J = 19,0$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

(1aS,5aR)-1-(1,1,2-Trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (Composto de Estrutura 5)



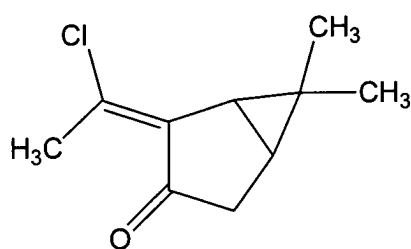
Em uma solução de ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno-4-carboxílico (220 mg, 1,00 mmol) em dietil-éter (10 mL) é adicionada uma solução de MeLi (1,6 M, 1,4 mL, 2,10 mmol) em dietil-éter em um tal modo que a mistura reacional refluxe suavemente. Sob completitude da adição agitação é continuada na rt por 30 min. A reação é interrompida pela adição de NH_4Cl sat. aq. (3 mL). A camada orgânica é separada, seca sobre Na_2SO_4 e o solvente é evaporado para dar o composto título (165 mg) como um óleo amarelo pálido. LC-MS: $t_R = 1,03$ min, $[\text{M}+1]^+ = 221,20$; ^1H RMN (CDCl_3): δ 3,00 (ddd, $J = 1,8, 4,7, 18,8$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,38 (s, 6H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

2-Bromo-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (Composto de Estrutura 7)



Em uma solução de (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (275 mg, 1,25 mmol) em DCM (7 mL) e metanol (3,5 mL) é adicionado dibrometo de brometo de fenil-trimetil-amônio (570 mg, 1,5 mmol) e a mistura reacional é agitada na rt por 30 min. Outra porção de dibrometo de brometo de fenil-trimetil-amônio (600 mg, 1,6 mmol) é adicionada e agitação é continuada por 1 h antes de a mistura ser diluída com NaHCO₃ sat. aq. (5 mL) e água (25 mL) e extraída duas vezes com DCM (2x20 mL). Os extratos orgânicos são secos sobre Na₂SO₄ e evaporados para dar 2-bromo-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona bruta (250 mg) como um óleo amarronzado; LC-MS: t_R = 1,06 min, [M+3]⁺ = 300,99.

rac-(1S,5R)-2-[1-Cloro-et-(E)-ilideno]-6,6-dimetil-biciclo [3,1,0]hexan-3-ona (Composto de Estrutura 11)



rac

a) Em uma suspensão de (+)-3-careno (82 g, 0,6 mol) e CaCO₃ (80 g, 0,8 mol) em água (300 mL) e dioxano (600 mL) é adicionada N-bromo-succinimida (142 g, 0,8 mol). A mistura é agitada na rt por 1 h, diluída com água (1500 mL) e extraída com dietil-éter (500 mL). O extrato orgânico é lavado com água (3x1000 mL) e Na₂S₂O₃ aq. 5% (2x500 mL), e seco sobre Na₂SO₄. o solvente é removido sob pressão reduzida e o produto bruto é

purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica eluindo com hexano/EA 4:1 para dar (1S,3R,4R,6R)-4-bromo-3,7,7-trimetil-biciclo[4,1,0]heptan-3-ol (48,3 g) como um sólido bege. ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,05 (dd, $J = 7,6, 10,6$ Hz, 1H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,20 (dd, $J = 10,0, 14,7$ Hz, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,90-0,80 (m, 1 H), 0,72-0,66 (m, 1 H).

b) Em uma solução de (1S,3R,4R,6R)-4-bromo-3,7,7-trimetil-biciclo[4,1,0]heptan-3-ol (58,0 g, 0,25 mol) em água (120 mL) e dioxano e (1600 mL) é adicionado Ag_2O (156,4 g, 0,675 mol). A suspensão resultante é agitada na rt por 18 h antes de ser filtrada sobre celite. O filtrado é evaporado sob pressão reduzida. O sólido restante é dissolvido em dietil-éter (650 mL) e lavado com água (2x 1000 mL). O extrato orgânico é seco sobre Na_2SO_4 e o solvente é removido em vácuo para dar 1-((1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-etanona (36,6 g) como um óleo amarelo pálido. ^1H RMN (CDCl_3): δ 2,83-2,70 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 5H), 1,82 (dd, $J = 10,0, 14,1$ Hz, 2H), 1,16-1,13 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

c) Em uma solução de 1-((1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-etanona (36,5 g, 0,24 mol) em DCM (700 mL) é adicionado ácido m-cloro-perbenzóico 70% (77 g, 0,312 mol) em porções. A mistura reacional é agitada na rt por 36 h antes de ser lavada com NaOH aq. 0,2 N (1000 mL). A solução de lavagem é retro-extraída com DCM (2x300 mL). Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO_4 e o solvente é removido em vácuo para dar (1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hex-3-il-éster de ácido acético (37,8 g) como um óleo amarelo pálido. ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,94 (hept. $J = 3,5$ Hz, 1H), 2,02-1,93 (m, 5H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,22-1,15 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

d) Uma solução de (1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hex-3-il-éster de ácido acético (37,85 g, 225 mmol) em etanol (700 mL) é tratada com LiOH aq. 2 N (700 mL). A mistura é agitada na rt por 1 h, diluída com

água (600 mL) e extraída com EA (2x150 mL). Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO_4 e evaporados para dar (1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ol (23,9 g) como um óleo amarelo pálido. ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,23 (hept, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 1,87-1,70 (m, 4H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

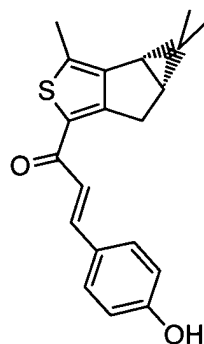
e) Em uma mistura de piridina (80 mL) e DCM (720 mL) é adicionado CrO_3 (50 g, 0,5 mol). A mistura é agitada por 5 min antes de (1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ol (11,5 g, 0,08 mol) ser adicionado. Agitação é continuada na rt por 2,5 h. A mistura é decantada de um resíduo oleoso, diluída com DCM (100 mL) e lavado com HCl aq. 2 N (3x80 mL) seguido por solução aq. sat. de NaHCO_3 (80 mL). A fase orgânica separada é seca sobre NaSO_4 e o solvente é removido em vácuo para dar (1S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona como um óleo amarelo pálido. ^1H RMN (CDCl_3): δ 2,58-2,46 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

f) Em uma suspensão de NaH (873 mg de dispersão 55% em óleo mineral, 20 mmol, lavado com dioxano e antes do uso) em dioxano (15 mL) é adicionado acetato de metila (2,22 g, 30 mmol). A suspensão é agitada por 5 min na rt e uma solução de (1S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona (1,24 g, 10 mmol) em dioxano e (5 mL) é adicionada. A mistura reacional é agitada na 65°C durante a noite. A mistura é derramada sobre solução aq. fria de ácido cítrico 10% (75 mL) e extraída com DCM (3x75 mL). Os extrato orgânicos são lavados com água, secos sobre MgSO_4 e evaporados para dar (1R, 2R, 5R)-2-acetil-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona racêmica bruta (2,45 g, contém dioxano) como um líquido amarelo escuro. ^1H RMN (CDCl_3): δ 2,61 (dd, $J = 7,3, 19,6$ Hz, 1H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,72 (d, $J = 8,2$ HZ, 1H), 1,40-1,20 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

g) Uma mistura do líquido amarelo acima (1,66 g, 10 mmol), trifetil-fosfina (4,53 g, 17 mmol) e CCl_4 (5 mL) em clorofórmio (15 mL) é

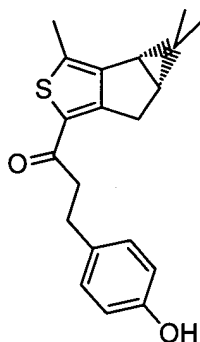
aquecida para 65°C por 1 h. A mistura é concentrada e o resíduo restante é agitado com pentano. O pentano é decantado e o resíduo restante é uma vez mais tratado com pentano. As frações de pentano são combinadas e concentradas para deixar rac-(1S,5R)-2-[1-cloro-et-(E)-ilideno]-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona (1,9 g) como óleo amarronzado. Este material é usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LC-MS: $t_R = 1,02$ min.

Intermediário 1



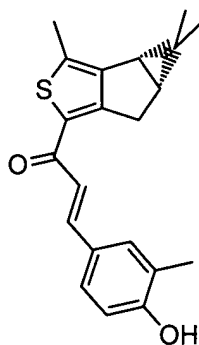
Uma solução de 4-hidróxi-benzaldeído (346 mg, 2,84 mmol) e (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (500 mg, 2,27 mmol) em etanol (20 mL) e HCl aprox. 6 N em isopropanol (4 mL) é agitada na rt por 20 h. A solução marrom escura é diluída com dietil-éter e lavada com solução aq. sat. de NaHCO₃ e água. as fases aq. são extraídas com dietil-éter. os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄ e evaporados. O produto bruto é purificado por cristalização em metanol para dar 3-(4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (694 mg) como um pó oliva; LC-MS: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ = 325,22$; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,70 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,51 8d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,13 (dd, J = 5,9, 18,8 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

Intermediário 2



Uma mistura de 3-(4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (690 mg, 2,13 mmol) e Pd/C (200 mg, 10% de Pd) em etanol (25 mL) e THF (25 mL) é agitada na rt por 3 h sob H₂ (150 kPa). A mistura é filtrada, o
 5 filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 7:3 para dar 3-(4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (616 mg) como uma espuma incolor; LC-MS: t_R = 1,05 min, [M+1]⁺ = 327,24; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,11-7,05 (m, 2H), 6,78-6,70 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,04-2,90 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,85 (m,
 10 1H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

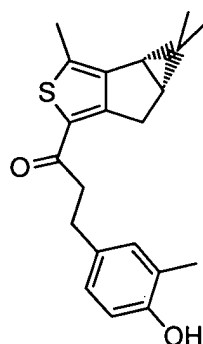
Intermediário 3



Uma solução de 4-hidróxi-3-metil-benzaldeído (772 mg, 5,67 mmol) e (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (1,0 g, 4,54 mmol) em etanol (20 mL) e HCl aprox. 6 N em isopropanol (5 mL) é agitada na rt por 2 h. A solução marrom escura é diluída com dietil-éter e lavada com solução aq. sat. de NaHCO₃ e água. As fases aq. são extraídas com dietil-éter. Os extratos orgânicos
 15

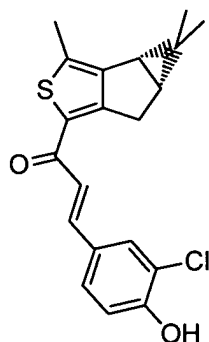
combinados são secos sobre MgSO_4 e evaporada. O produto bruto é suspenso em metanol, filtrado, lavado com metanol adicional e seco para dar 3-(4-hidróxi-3-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (1,27 g) como um pó verde oliva; LC-MS: $t_R = 1,09$ min, $[\text{M}+1]^+ = 339,23$; ^1H RMN ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 8,98 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 6,4, 18,8$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Intermediário 4



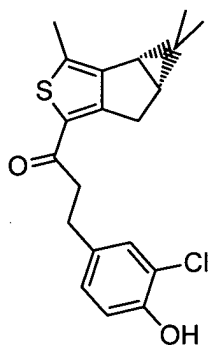
10 Uma mistura de 3-(4-hidróxi-3-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (1,27 g, 3,75 mmol) e Pd/C (400 mg, 10% de Pd) em etanol (50 mL) e THF (50 mL) é agitada na rt por 2 h sob H_2 (150 kPa). A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre
 15 gel de sílica eluindo com heptano:EA 3:2 para dar 3-(4-hidróxi-3-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,13 g) como um sólido amarelo; LC-MS: $t_R = 1,07$ min, $[\text{M}+1]^+ = 341,26$; ^1H RMN ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 8,98 (s, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,03-2,86 (m, 3H), 2,77-2,66 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).
 20

Intermediário 5



Uma solução de 3-cloro-4-hidróxi-benzaldeído (888 mg, 5,67 mmol) e (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (1,0 g, 4,54 mmol) em etanol (50 mL) e HCl aprox. 6 N em isopropanol (8 mL) é agitada na rt por 48 h. A solução azul escura é diluída com dietil-éter e lavada com solução aq. sat. de NaHCO₃ e água. As fases aq. são extraídas com dietil-éter. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄ e evaporados. O produto bruto é suspenso em metanol, filtrado, lavado com metanol adicional e seco para dar 3-(3-cloro-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (1,15 g) como um pó amarelo; LC-MS: $t_R = 1,09$ min, $[M+1]^+ = 359,21$; ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 10,82 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 7,0, 18,8 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

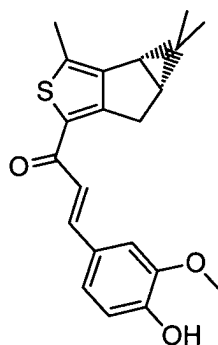
Intermediário 6



Uma mistura de 3-(3-cloro-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-

propenona (1,11 g, 3,10 mmol) e Pd/C (400 mg, 10% de Pd) em etanol (50 mL) e THF (50 mL) é agitada na rt por 2,5 h sob H₂ (150 kPa). A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 7:3 para dar 3-(3-cloro-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (0,97 g) como um sólido incolor; LC-MS: t_R = 1,08 min, [M+1]⁺ = 361,22; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,01-2,85 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,11 8s, 3H), 0,70 (s, 3H).

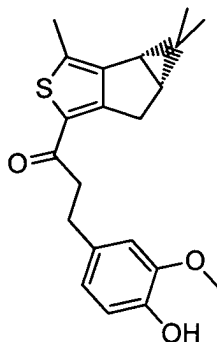
Intermediário 7



Uma solução de vanilina (432 mg, 2,84 mmol) e (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (500 mg, 2,27 mmol) em etanol (10 mL) e HCl aprox. 6 N em isopropanol (3 mL) é agitada na rt por 18 h. A solução verde escura é diluída com dietil-éter e lavada com solução aq. sat. de NaHCO₃ e água. As fases aq. são extraídas com dietil-éter. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄ e evaporados. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 7:3 para dar 3-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (0,775 g) como uma espuma oliva; LC-MS: t_R = 1,07 min, [M+1]⁺ = 355,10; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,68 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 5,3, 18,8 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,96-1,88

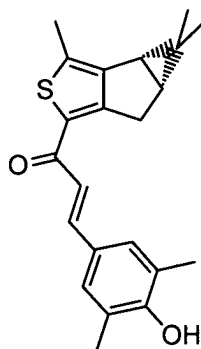
(m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

Intermediário 8



Uma mistura de 3-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (750 mg, 2,11 mmol) e Pd/C (200 mg, 10% de Pd) em etanol (30 mL) e THF (30 mL) é agitada na rt por 2,5 h sob H₂ (150 kPa). A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 7:3 para dar 3-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (596 mg) como uma resina incolor; LC-MS: t_R = 1,05 min, [M+1]⁺ = 357,30; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,86 8s, 3H), 3,01-2,90 (m, 5H), 2,77 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

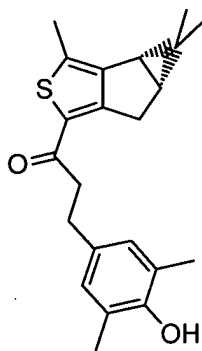
Intermediário 9



Uma solução de 3,5-dimetil-4-hidróxi-benzaldeído (2,21 g, 14,7 mmol) e (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (2,70 g, 12,3 mmol) em etanol (50 mL) e HCl aprox. 6 N em isopropanol (25 mL) é agitada na rt por 90 min. A solução

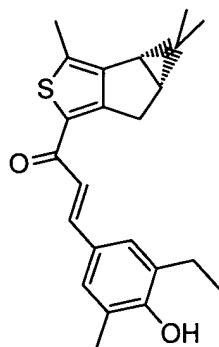
marrom escura é diluída com dietil-éter e lavada com uma mistura 1:1 de NaOH aq. 1 N e solução aq. sat. de NaHCO₃, e água. As fases aq. são extraídas com dietil-éter. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄ e evaporados. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 7:3 para dar 3-(3,5-dimetil-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (3,28 g) como um pó amarelo; LC-MS: t_R = 1,12 min, [M+1]⁺ = 353,31; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,65 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,06 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,12 (dd, J = 5,9, 18,8, 1H), 2,95 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Intermediário 10



Uma mistura de 3-(3,5-dimetil-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (3,0 g, 8,51 mmol) e Pd/C (500 mg, 10% de Pd) em etanol (50 mL) e THF (50 mL) é agitada na rt por 4 h sob H₂ (150 kPa). A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 1:1 para dar 3-(3,5-dimetil-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (3,0 g) como uma espuma amarela; LC-MS: t_R = 1,11 min, [M+1]⁺ = 355,33; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,84 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,05-2,76 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

Intermediário 11



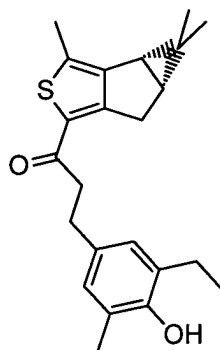
a) Em uma solução gelada de H_2SO_4 (150 mL) em água (250 mL) 2-etil-6-metil-anilina (15,0 g, 111 mmol) é adicionada. A solução é tratada com ice (150 g) antes de uma solução de NaNO_2 (10,7 g, 155 mmol) em água (150 mL) e gelo (50 g) ser adicionada em gotas. A mistura é agitada a 0°C por 1 h. H_2SO_4 aq. 50% (200 mL) é adicionado e agitação é continuada na rt por 18 h. A mistura é extraída com DCM, os extratos orgânicos são secos sobre MgSO_4 e evaporados. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 9:1 para dar 2-etil-6-metil-fenol (8,6 g) como um óleo carmesim; LC-MS: $t_R = 0,89$ min; ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,03-6,95 (m, 2H), 6,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

b) Uma solução de 2-etil-6-metil-fenol (8,40 g, 61,7 mmol) e hexametileno-tetraamina (12,97 g, 92,5 mmol) em ácido acético (60 mL) e água (14 mL) é aquecida para 115°C . A água é destilada a 117°C e coletada com uma aparelhagem Dean-Stark. Então o separador de água é substituído por um condensador de refluxo e a mistura é refluxada por 3 h. A mistura é esfriada para rt, diluída com água (100 mL) e extraída com EA. O extrato orgânico é lavado com NaHCO_3 sat. aq., seco sobre MgSO_4 e evaporado. O sólido restante é dissolvido em EA e tratado com heptano para iniciar cristalização. O material sólido é coletado e seco para dar 3-etil-4-hidróxi-5-metil-benzaldeído (3,13 g) como um pó cristalino incolor, ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,83 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 5,30 (s br, 1 H), 2,69 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

c) Uma solução de 3-etil-4-hidróxi-5-metil-benzaldeído (2,00

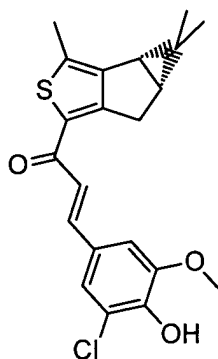
g, 12,2 mmol) e (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (2,15 g, 9,75 mmol) em etanol (13 mL) e HCl aprox. 6 N em isopropanol (6 mL) é agitada na rt por 16 h. O precipitado que forma é coletado, lavado com uma quantidade pequena de metanol e seco para dar 3-(3-etil-4-hidróxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (2,55 g) como um pó verde; LC-MS: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 367,25$; ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,69 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,12 (dd, $J = 5,9, 18,8$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,66 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Intermediário 12



Uma mistura de 3-(3-etil-4-hidróxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (2,50 g, 6,82 mmol) e Pd/C (600 mg, 10% de Pd) em metanol (10 mL) e THF (20 mL) é agitada na rt por 10 h sob H_2 (aprox. 200 kPa). A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 4:1 para dar 3-(3-etil-4-hidróxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (2,20 g) como um óleo amarelo; LC-MS: $t_R = 1,13$ min, $[M+1]^+ = 369,25$; ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 4,52 (s, 1 H), 3,01-2,84 (m, 5H), 2,78 (d, $J = 18,8$ HZ, 1 H), 2,59 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Intermediário 13

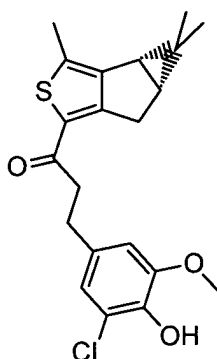


Uma solução de 3-cloro-4-hidróxi-5-metóxi-benzaldeído (3,05 g, 16,3 mmol) e ((1*S*,5*aR*)-1-(1,1,2-trimetil-1,1*a*,5,5*a*-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[*a*]pentalen-4-il)-etanona (3,0 g, 13,6 mmol) em etanol (50 mL) e HCl

5 aprox. 6 N em isopropanol (25 mL) é agitada a 55°C por 2 h. A solução marrom escura é diluída com dietil-éter e lavada com uma mistura 1:1 de NaOH aq. 1 N e solução aq. sat. de NaHCO₃, e água. As fases aq. são extraídas com dietil-éter. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄ e evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica

10 eluindo com heptano:EA 7:3 para dar 3-(3-cloro-4-hidróxi-5-metóxi-fenil)-1-((1*S*,5*aR*)-1,1,2-trimetil-1,1*a*,5,5*a*-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[*a*]pentalen-4-il)-propenona (4,24 g) como uma espuma amarela-verde; LC-MS: $t_R = 1,12$ min, $[M+1]^+ = 389,07$.

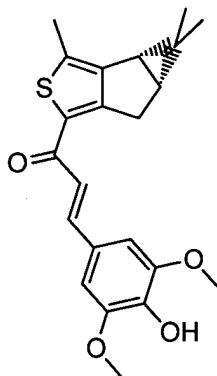
Intermediário 14



15 Uma mistura de 3-(3-cloro-4-hidróxi-5-metóxi-fenil)-1-((1*S*,5*aR*)-1,1,2-trimetil-1,1*a*,5,5*a*-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[*a*]pentalen-4-il)-propenona (4,24 g, 10,9 mmol) e Pd/C (800 mg, 10% de Pd) em etanol (50 mL) e THF (50 mL) é agitada na rt por 7 h sob H₂ (150 kPa). A mistura é

filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 1:1 para dar 3-(3-cloro-4-hidróxi-5-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (3,15 g) como uma espuma amarela; LC-MS: $t_R = 1,10$ min, $[M+1]^+ = 391,14$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 3,87 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 5H), 2,77 (d, $J = 18,8$ Hz, 1 H), 2,38 8s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Intermediário 15



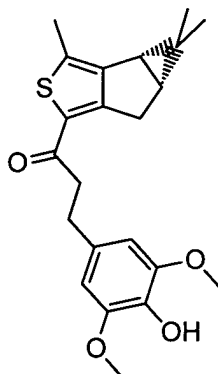
10 Uma solução de 3,5-dimetóxi-4-hidróxi-benzaldeído (517 mg, 2,84 mmol) e (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (500 mg, 2,27 mmol) em etanol (25 mL) e HCl aprox. 6 N em isopropanol (4 mL) é agitada na rt por 24 h. A solução marrom escura é diluída com dietil-éter e lavada com uma mistura 1:1 de NaOH aq. 1

15 N e solução aq. sat. de $NaHCO_3$, e água. As fases aq. são extraídas com dietil-éter. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre $MgSO_4$ e evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 7:3 para dar 3-(3,5-dimetóxi-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona

20 (890 mg) como uma espuma laranja escura; LC-MS: $t_R = 1,06$ min, $[M+1]^+ = 385,28$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,66 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,12 (dd, $J = 5,9, 18,8$, 1H), 2,93 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,75 (s,

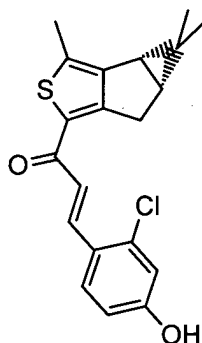
3H).

Intermediário 16



Uma mistura de 3-(3,5-dimetóxi-4-hidróxi-fenil)-1-
 ((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
 5 il)-propenona (890 mg, 2,32 mmol) e Pd/C (200 mg, 10% de Pd) em etanol
 (30 mL) e THF (30 mL) é agitada na rt por 3,5 h sob H₂ (150 kPa). A mistura
 é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre
 gel de sílica eluindo com heptano:EA 1:1 para dar 3-(3,5-dimetóxi-4-hidróxi-
 10 propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (700 mg) como uma espuma amarela
 pálida; LC-MS: t_R = 1,04 min, [M+1]⁺ = 387,29; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,44 (s,
 2H), 5,36 (s, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,01-2,90 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,85 (m,
 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

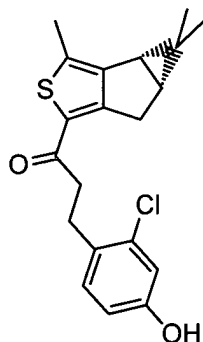
Intermediário 17



15 Uma solução de 2-cloro-4-hidróxi-benzaldeído (1000 mg, 6,39
 mmol) e ((1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-
 propa[a]pentalen-4-il)-etanona (938 mg, 4,26 mmol) em etanol (10 mL) e HCl

aprox. 6 N em isopropanol (6 mL) é agitada na rt por 28 h. A solução marrom-amarela escura é diluída com dietil-éter e lavada com solução aq. sat. de NaHCO₃ e água. As fases aq. são extraídas com dietil-éter. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄ e evaporados. O produto bruto é suspenso em metanol, agitado na rt por 15 min, filtrado, lavado com metanol adicional e seco para dar 3-(2-cloro-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (968 mg) como um pó amarelo; LC-MS: t_R = 1,11 min, [M+1]⁺ = 359,84; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,09 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,12 (dd, J = 5,2, 18,8 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

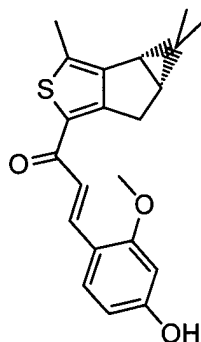
Intermediário 18



Uma mistura de 3-(2-cloro-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (965 mg, 2,69 mmol) e Pd/C (400 mg, 10% de Pd) em etanol (40 mL) e THF (40 mL) é agitada na rt por 4 h sob H₂ (150 kPa). A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 3:1 para dar 3-(2-cloro-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (858 mg) como um sólido amarelo pálido; LC-MS: t_R = 1,10 min, [M+1]⁺ = 361,19; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,10

(s, 3H), 0,70 (s, 3H).

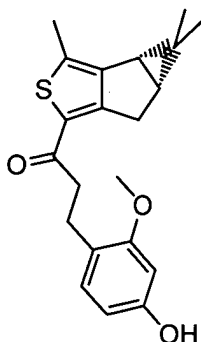
Intermediário 19



Uma solução de 4-hidróxi-2-metóxi-benzaldeído (1,55 g, 10,2 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (1,50 g, 6,81 mmol), NaOH (10,4 g, 259 mmol) em metanol (50 mL) é agitada a 75°C por 3 h. A mistura reacional é diluída com água e o pH é ajustado para pH 8 com HCl aq. 1 N e solução aq. sat. de NaHCO₃. A mistura é extraída com dietil-éter (3x200 mL). Os extratos orgânicos são lavados com água (2x150 mL), secos sobre MgSO₄ e evaporados. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 7:3 para dar 3-(4-hidróxi-2-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (2,23 g) como uma espuma amarela; LC-MS: t_R = 1,06 min, [M+1]⁺ = 355,26.

15

Intermediário 20

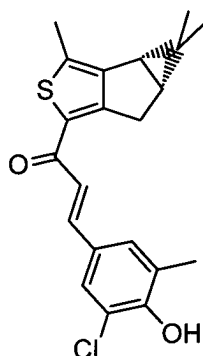


Uma mistura de 3-(4-hidróxi-2-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (2,58 g, 7,28 mmol) e Pd/C (500 mg, 10% de Pd) em etanol (50

mL) e THF (50 mL) é agitada na rt por 3 h sob H₂ (150 kPa). A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 4:1 para dar 3-(4-hidróxi-2-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-

5 propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,31 g) como uma espuma laranja muito pálida; LC-MS: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ = 357,27$; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,04-2,88 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

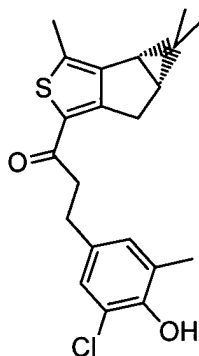
Intermediário 21



Uma solução de 3-cloro-4-hidróxi-5-metil-benzaldeído (341 mg, 2,00 mmol) e (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pen-talen-4-il)-etanona (220 mg, 1,00 mmol) em etanol (6 mL) e 0,8 mL conc. H₂SO₄ é agitada na rt por 35 min, então a 50°C por 1 h. A solução marrom escura é diluída com acetonitrila (1 mL) e separada por HPLC prep. (Fenomenex Aqua, 75 mm x 30 mm ID, 10 μm, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar 3-(3-cloro-4-hidróxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (180 mg) como um sólido amarelo;

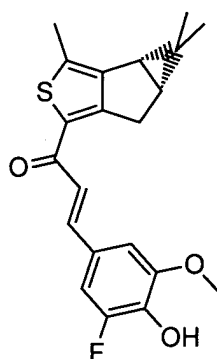
20 LC-MS: $t_R = 1,14$ min, $[M+1]^+ = 373,25$.

Intermediário 22



Uma mistura de 3-(3-cloro-4-hidróxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (117 mg, 0,475 mmol) e Pd/C (150 mg, 10% de Pd) em etanol (5 mL) é agitada na rt por 24 h sob H₂ (1,0 bar). A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por HPLC prep. (Fenomenex Aqua, 75 mm x 30 mm ID, 10 μm, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar 3-(3-cloro-4-hidróxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (170 g) como resina amarronzada; LC-MS: t_R = 1,12 min, [M+1]⁺ = 375,24; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,01 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,02-2,85 (m, 5H), 2,77 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 0,70 (s, 6H).

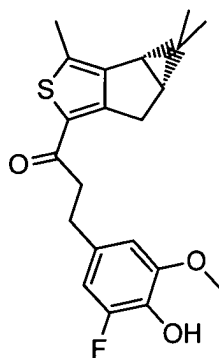
Intermediário 23



Uma solução de (1aS,5aR)-1-((1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pen-talen-4-il)-etanona (440 mg, 2,0 mmol) e 3-fluoro-4-hidróxi-5-metóxi-benzal-deído (680 mg, 4,0 mmol) em etanol (5 mL) e 5 N HCl em isopropanol (2,5 mL) é agitada na rt por 95 min e então a 45°C por 30 min. A mistura é diluída com gelo/água (100 mL) e NaHCO₃ sat. aq.

(40 mL), o pH é ajustado para pH 10 pela adição de NaOH aq. 2 N, e extraída com dietil-éter. O extrato orgânico é seco sobre Na₂SO₄ e o solvente é removido em vácuo. O produto bruto é purificado por HPLC prep. (Fenomenex Aqua, 75 mm x 30 mm ID, 10 μm, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar 3-(3-fluoro-4-hidróxi-5-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (480 mg) como uma resina amarela; LC-MS: t_R = 1,08 min, [M+1]⁺ = 373,29.

Intermediário 24

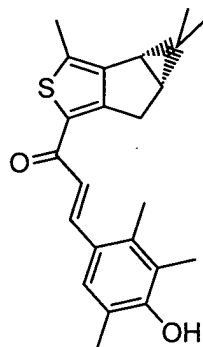


10 Uma solução de 3-(3-fluoro-4-hidróxi-5-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (465 mg, 1,25 mmol) em etanol (12 mL) é tratada com Pd/C (400 mg, 10% de Pd) e a mistura é agitada na rt por 36 h sob 100 kPa de H₂. A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por

15 HPLC prep. (Fenomenex Aqua, 75 mm x 30 mm ID, 10 μm, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar 3-(3-fluoro-4-hidróxi-5-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (210 mg) como uma resina bege; LC-MS: t_R = 1,06 min, [M+1]⁺ = 375,22.

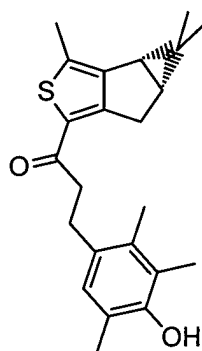
20

Intermediário 25



Uma solução de (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-
hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pen-talen-4-il)-etanona (440 mg, 2,0 mmol) e 4-
hidróxi-2,3,5-trimetil-benzaldeído (660 mg, 4,0 mmol) em etanol (5 mL) e
HCl 5 N em isopropanol (2,5 mL) é agitada na rt por 35 min. A mistura é
5 diluída com gelo/água (60 mL) e NaHCO₃ sat. aq. (20 mL), o pH é ajustado
para pH 12 pela adição de NaOH aq. 2 N, e extraída com dietil-éter. O extrato
orgânico é seco sobre Na₂SO₄ e o solvente é removido em vácuo. O produto
bruto é purificado por HPLC prep. (Fenomenex Aqua, 75 mm x 30 mm ID,
10 μm, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico)
10 para dar 3-(4-hidróxi-2,3,5-trimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (710 mg)
como um sólido marrom; LC-MS: t_R = 1,14 min, [M+1]⁺ = 367,31.

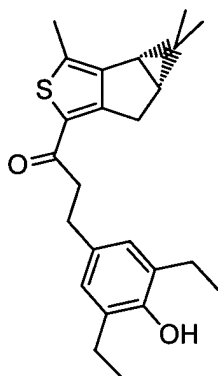
Intermediário 26



Uma solução de 3-(4-hidróxi-2,3,5-trimetil-fenil)-1-
15 ((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propanona (372 mg, 1,01 mmol) em etanol (15 mL) é tratada com Pd/C
(250 mg, 10% de Pd) e a mistura é agitada na rt por 36 h sob 100 kPa de H₂.
A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado para dar 3-(4-hidróxi-2,3,5-

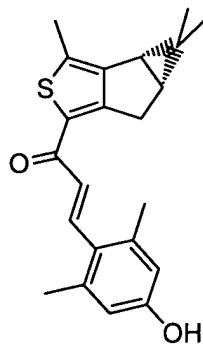
trimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (370 mg) como uma resina marrom; LC-MS: $t_R = 1,13$ min, $[M+1]^+ = 369,29$.

Intermediário 27



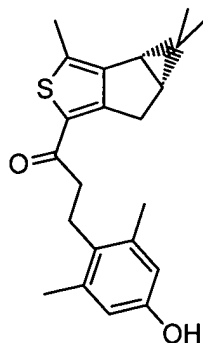
5 Uma solução de (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-
hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pen-talen-4-il)-etanona (890 mg, 4,04 mmol) e 3,5-
dietil-4-hidróxi-benzaldeído (900 mg, 5,05 mmol, Lit: G. Trapani, A. Latrofa,
M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usal, G. Biggio, G. Liso *J. Med. Chem.*
41 (1998) 1846-1854; G. G. Ecke, J. P. Napolitano, A. H. Bilbey, A. J. Kolka,
10 *J. Org. Chem.* 22 (1957) 639-642) em etanol (7,5 mL) e HCl 5 N em
isopropanol (2,5 mL) é agitada na rt por 72 h. A mistura ser diluída com EA e
é lavada com água. O solvente da camada orgânica é evaporado, o resíduo é
dissolvido em etanol, tratado com Pd/C (200 mg, 10% de Pd) e agitado na rt
por 18 h sob 180 kPa H₂. A mistura é filtrada, o filtrado é concentrado e o
15 produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA
8:2 para dar 3-(3,5-dietil-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,05 g)
como um óleo amarelo; LC-MS: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 383,25$.

Intermediário 28



Uma solução de (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-
 hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pen-talen-4-il)-etanona (606 mg, 2,75 mmol) e 2,6-
 diemtil-4-hidróxi-benzaldeído (680 mg, 4,5 mmol) em etanol (9 mL) e HCl 5
 N em isopropanol (9 mL) é agitada na rt por 60 min. A mistura ser diluída
 5 com gelo/água (100 mL) e NaHCO₃ sat. aq. (40 mL), o pH é ajustado para pH
 10 pela adição de NaOH aq. 2 N, e extraído com dietil-éter. O extrato
 orgânico é seco sobre Na₂SO₄ e o solvente é removido em vácuo para dar 3-
 (4-hidróxi-2,6-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-
 3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona bruto (930 mg) como um sólido
 10 verde escuro; LC-MS: t_R = 1,09 min, [M+1]⁺ = 353,26.

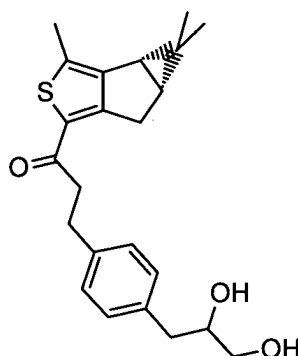
Intermediário 29



Uma solução de 3-(4-hidróxi-2,6-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-
 1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-
 propenona (880 mg, 2,50 mmol) em etanol (10 mL) é tratada com Pd/C (400
 15 mg, 10% de Pd) e a mistura é agitada na rt por 4 dias sob 100 kPa de H₂. A
 mistura é filtrada sobre celite, o filtrado é evaporado e o produto bruto é
 purificado por HPLC prep. (Fenomenex Aqua, 75 mm x 30 mm ID, 10 μm,
 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar

3-(4-hidróxi-2,6-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-
 hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (500 mg) como uma
 resina bege; LC-MS: $t_R = 1,08$ min, $[M+1]^+ = 355,24$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ
 6,52 (s, 2H), 4,57 (s br, 1H), 3,00-2,90 (m, 3H), 2,81-2,73 (m, 3H), 2,38 (s,
 5 3H), 2,28 (s, 6H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplo 1



a) A $5^\circ C$, uma solução de brometo de alila (5,64 g, 46,6 mmol) em THF (40 mL) é lentamente adicionado no reagente de Grignard recém-preparado a partir de 1,4-dibromo-benzeno (10,0 g, 42,4 mmol) e Aparas de
 10 Mg (1,13 g, 46,6 mmol) em THF. A mistura reacional torna-se levemente quente e um precipitado fino forma. Sob completitude da adição, a suspensão é agitada na rt por 1 h antes de ser diluída com dietil-éter e lavada com duas porções de HCl aq. 1 N e uma porção de água. As soluções de lavagem são extraídas duas vezes com dietil-éter. O extrato orgânicos são combinados,
 15 secos sobre $MgSO_4$ e evaporados. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 9:1 para dar 1-alil-4-bromo-benzeno (5,50 g) como um óleo incolor.

b) Uma solução de 1-alil-4-bromo-benzeno (2,0 g, 10,2 mmol) em acetona (60 mL) é tratada com OsO_4 (52 mg, 0,20 mmol), NMO (1,44 g,
 20 12,2 mmol) e água (aprox. 0,3 mL). A solução claro é agitada na rt por 2 h, diluída com DCM (150 mL) e lavada duas vezes com ácido cítrico aq. 10% (2x75 mL). A fase aquosa é extraída duas vezes com DCM. O extrato orgânicos são combinados, secos sobre $MgSO_4$ e evaporados. O produto bruto

é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com EA para dar 3-(4-bromo-fenil)-propano-1,2-diol (1,41 g) como um óleo quase incolor; LC-MS: t_R = 0,72 min; ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,46-7,40 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,81-2,67 (m, 2H), 1,90 (s br, 2H).

c) Uma solução de 3-(4-bromo-fenil)-propano-1,2-diol (1,41 g, 6,10 mmol) e ácido p-tolueno-sulfônico (50 mg) in DMF (10 mL), 2,2-dimetóxi-propano (10 mL) é agitada na rt por 2 h. A mistura reacional é diluída com NaHCO_3 sat. aq. (150 mL) e extraída com dietil-éter (2x200 mL). Os extratos orgânicos são lavados com água (200 mL), secos sobre MgSO_4 e evaporados para dar 4-(4-bromo-benzil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (1,57 g) como um óleo amarronzado pálido; LC-MS: t_R = 1,00 min.

d) A -78°C butil-lítio (3,98 mL, 6,37 mmol, solução 1,6 M em hexanos) é adicionado em uma solução de 4-(4-bromo-benzil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (1,57 g, 5,79 mmol) em THF (50 mL). A mistura reacional é agitada a -78°C por 2 h antes de DMF ser lentamente adicionada (2,12 g, 28,95 mmol). Agitação é continuada por 30 min a -78°C , então na rt por 1 h. A mistura é diluída com dietil-éter (200 mL) e lavada com NaHCO_3 sat. aq. e água. A camada orgânica é seca sobre MgSO_4 e evaporada para deixar 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-benzaldeído (1,29 g) como um óleo amarronzado pálido; LC-MS: t_R = 0,87 min; ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,98 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 4,35 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 5,9, 8,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 7,0, 8,2 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 7,0, 14,1 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 5,9, 13,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

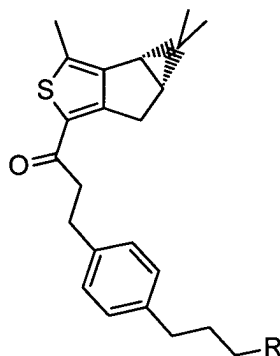
e) Uma solução de 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-benzaldeído (264 mg, 1,2 mmol) e (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (220 mg, 1,0 mmol) em etanol (5 mL) e HCl aprox. 6 N em isopropanol é agitada na rt por 18 h, então a 50°C por 4 h. A solução verde escura é diluída com água e extraída três

vezes com EA. Os extratos orgânicos são lavados com salmoura, secos sobre MgSO_4 e evaporados. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 1:4 para dar 3-[4-((2S/R)-2,3-di-hidróxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-

5 propa[a]pentalen-4-il)-propenona (230 mg) como um óleo amarelo; LC-MS: $t_R = 0,99$ min, $[M+1]^+ = 383,31$.

f) Uma mistura de 3-[4-((2S/R)-2,3-di-hidróxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (230 mg, 0,60 mmol) e Pd/C (40 mg, 10% de Pd) em etanol (5 mL) e THF (5 mL) é agitada na rt por 5 h sob H_2 (150 kPa). A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 1:4 seguido por HPLC prep. para dar 3-[4-((2S/R)-2,3-di-hidróxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-pro-pa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (60 mg) como uma resina amarela pálida; LC-MS: $t_R = 0,99$ min, $[M+1]^+ = 385,29$; ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,22-7,10 (m, 4H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,70 (dd, $J = 2,9, 10,6$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 7,0, 11,1$ Hz, 1H), 3,05-2,90 (m, 6H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,00 (s br, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplos 2 a 11



20 a) Uma mistura de ácido 4-formil-cinâmico (2,82 g, 16,0 mmol) e Pd/C (350 mg, 10% de Pd) em etanol (120 mL) e DIPEA (3 mL) é agitada na rt por 2 h sob 100 kPa de H_2 . A mistura reacional é filtrada e o filtrado é evaporado para dar ácido 3-(4-hidróxi-metil-fenil)-propiónico (2,18

g) como um óleo incolor; LC-MS: $t_R = 0,62$ min.

b) Em uma suspensão de LiAlH_4 (155 mg, 4,0 mmol) em THF (25 mL) uma solução de ácido 3-(4-hidróxi-metil-fenil)-propiónico (720 mg, 4,0 mmol) em THF (20 mL) é adicionada dentro de 2 min. A mistura resultante é agitada a 70°C por 80 min antes de ser tratada com solução aq. sat. de NH_4Cl (10 mL). A suspensão é filtrada sobre celite, o filtrado é diluído com água (200 mL) e extraído com dietil-éter (2x75 mL) seguido por EA (2x75 mL). O extrato orgânicos são combinados, secos sobre Na_2SO_4 e evaporados para deixar 3-(4-hidróxi-metil-fenil)-propan-1-ol (0,51 g) como um óleo incolor; $t_R = 0,61$ min.

c) Uma solução de 3-(4-hidróxi-metil-fenil)-propan-1-ol (500 mg, 3 mmol) em etanol (40 mL) é tratada com MnO_2 . A suspensão é agitada a 80°C por 5 h antes de ser filtrada e evaporada para dar 4-(3-hidróxi-propil)-benzaldeído (470 mg) como um óleo amarronzado; LC-MS: $t_R = 0,71$ min; ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,97 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H).

d) Uma solução de 4-(3-hidróxi-propil)-benzaldeído (713 mg, 4,0 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (440 mg, 2,0 mmol), KOH (2,8 g, 50 mmol) em metanol (35 mL) é agitada a 70°C por 1 h. A mistura reacional é diluída com água e acidulada pela adição de HCl aq. 2 N. A mistura é extraída duas vezes com DCM, os extratos orgânicos são combinados, seco sobre Na_2SO_4 e evaporada. O produto bruto é purificado por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 30 mm x 75mm, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar 3-[4-(3-hidróxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (250 mg) como um óleo amarelo pálido; LC-MS: $t_R = 1,10$ min, $[\text{M}+1]^+ = 367,21$.

e) Uma mistura de 3-[4-(3-hidróxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-

1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (183 mg, 0,50 mmol), Pd/C (200 mg, 10% de Pd) em etanol é agitada na rt sob 1atm H₂. A mistura reacional é filtrada e o filtrado é evaporado para dar 3-[4-(3-hidróxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (150 mg) como um óleo amarelo pálido; LC-MS: t_R = 1,09 min, [M+1]⁺ = 369,10.

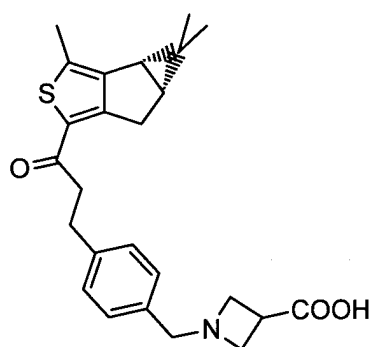
f) Uma solução de 3-[4-(3-hidróxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (147 mg, 0,40 mmol), DIPEA (0,11 mL, 0,642 mmol) em DCM (5 mL) é tratada com cloreto de metano-sulfonila (40 µL, 0,481 mmol) a 0°C. A solução é agitada a 0°C por 30 min, então na rt por 1 h antes de ser diluída com DCM e lavada com solução aq. de NaOH 0,1 N, seguido por solução aq. de ácido cítrico 10%. A camada orgânica é separada, seca sobre Na₂SO₄ e evaporada para dar 3-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-propil-éster de ácido metano-sulfônico (176 mg) como um óleo incolor; LC-MS: t_R = 1,14 min, [M+1]⁺ = 447,25.

g) Uma solução de 3-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-propil-éster (5 mg, 11 µmol), DIPEA (12 µL, 11 µmol) e a amina apropriada (56 µmol) in DMF (0,5 mL) é agitada a 75°C por 7 h. No caso de Exemplos 10 e 11 água (0,25 mL) e DMSO (0,5 mL) são adicionados na mistura reacional. A mistura reacional é diluída com ácido acético (0,2 mL) e então purificada por HPLC prep. (Waters Symmetry C18 19 mm x 50 mm, 5µm, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar os produtos desejados como liofilizados incolores.

Exemplo	R	Escala (µmol)	LC-MS	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
2	NH ₂	11	0,89	368,30
3	NH-CH ₃	11	0,90	382,29
4	NH-CH ₂ CH ₃	11	0,92	396,38
5	N(CH ₃) ₂	11	0,91	396,36

6		11	0,89	412,40
7		11	0,87	442,43
8		11	0,79	411,33
9		11	0,96	454,43
10		11	0,95	466,40
11		11	0,91	466,38

Exemplo 12

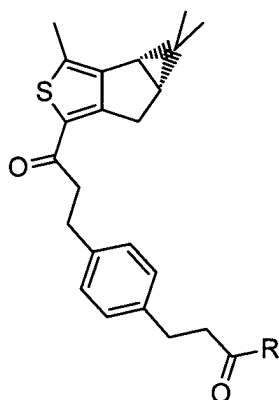


a) Uma solução de (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-
 hidro-3-tia- ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (600 mg, 2,72 mmol) e
 tereftaldeído (913 mg, 6,81 mmol) em etanol (10 mL) e HCl aprox. 6 N em
 5 isopropanol (6 mL) é agitada na rt por 16 h. Mais HCl 6 N em isopropanol (5
 mL) é adicionado e agitação da solução escura é continuada na rt por 24 h. A
 mistura reacional é diluída com dietil-éter (150 mL) e lavada com solução aq.
 sat. de NaHCO₃ seguido por água. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄ e
 evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo
 10 com heptano:EA 4:1 para dar 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-
 tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenil]-benzaldeído (336 mg)
 como um pó amarelo; LC-MS: t_R = 1,14 min, [M+1]⁺ = 337,29; ¹H RMN
 (CDCl₃): δ 10,04 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,30 (d, J =
 15,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 5,9, 18,8 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,44
 15 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

b) Uma suspensão de 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-

1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenil]-benzaldeído (50 mg, 0,15 mmol), ácido azetidina-3-carboxílico (19 mg, 0,19 mmol) e NaHB(OAc)₃ (94 mg, 0,45 mmol) em acetonitrila (3 mL) é agitada na rt por 4 h antes de metanol (1 mL) ser adicionado. A solução clara é agitada por 5 min, diluída com água e extraída quatro vezes com DCM. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄ e evaporados. A resina combinada é dissolvida em etanol (5 mL) e THF (5 mL) e tratada com uma suspensão de Pd/C (20 mg, 10% de Pd) em etanol (2 mL). A mistura é agitada na rt por 22 h sob 150 kPa H₂. A mistura reacional é filtrada e o filtrado é evaporado. O produto bruto é purificado por cromatografia sobre placas de TLC prep. (DCM contendo 20% de metanol) para dar ácido 1-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-benzil}-azetidina-3-carboxílico (24 mg) como uma espuma bege; LC-MS: t_R = 0,87 min, [M+1]⁺ = 424,24; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,30-7,16 (m, 4H), 4,02-3,70 (m br, 7H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 3H), 2,76 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,10 8s, 3H), 0,68 (s, 3H).

Exemplos 13 a 23



20 a) Uma solução de ácido 3-(4-hidróxi-metil-fenil)-propiónico (720 mg, 4,0 mmol, Exemplo 2a) em etanol (20 mL) é tratada com MnO₂ (350 mg, 4,0 mmol) e a suspensão resultante é agitada a 80°C por 18 h. Outra porção de MnO₂ (500 mg, 5,7 mmol) é adicionada e agitação é continuada a

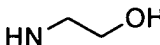
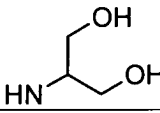
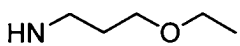
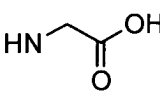
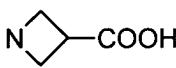
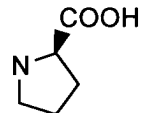
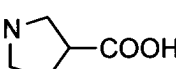
80°C por 2 dias. A mistura é filtrada e o filtrado é evaporado para dar ácido 3-(4-formil-fenil)-propiônico (500 mg) como um sólido marrom; LC-MS: $t_R = 0,72$ min.

5 b) Uma solução de ácido 3-(4-formil-fenil)-propiônico (142 mg, 0,80 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (176 mg, 0,80 mmol), KOH (2,8 g, 50 mmol) em metanol (25 mL) é agitada a 70°C por 1 h. A mistura reacional é diluída com água (400 mL) e acidulada pela adição de HCl aq. 2 N. A mistura é extraída duas vezes com DCM, os extratos orgânicos são combinados, secos sobre Na₂SO₄ e evaporados. O produto bruto é purificado por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 30 mm x 75 mm, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar ácido 3-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenil]-fenil}-propiônico (125 mg) como resina amarela; LC-MS: $t_R = 1,07$ min, $[M+1]^+ = 381,18$.

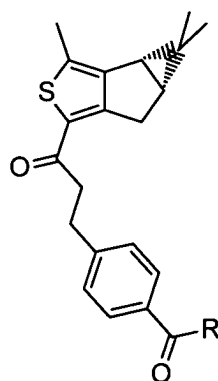
10 c) Uma mistura de ácido 3-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenil]-fenil}-propiônico (121 mg, 0,32 mmol), Pd/C (40 mg, 10% de Pd) em etanol (8 mL) é agitada na rt sob 100 kPa de H₂. A mistura reacional é filtrada, o filtrado é evaporado para dar ácido 3-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-propiônico (120 mg) como um óleo amarelo pálido; LC-MS: $t_R = 1,07$ min, $[M+1]^+ = 383,17$.

25 d) Uma solução de ácido 3-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-propiônico (5 mg, 12 μmol), TBTU (4 mg, 12 μmol) e DIPEA (8 μL, 60 μmol) in DMF (0,5 mL) é tratada com a amina apropriada (30 μmol). A mistura reacional é agitada na rt por 7 h antes de ser diluída com ácido acético (0,2 mL) e então purificada por HPLC prep. (Waters Xterra

MS18, 50 mm x 20 mm ID, 5 μm , 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar os produtos desejados como liofilizados incolores.

Exemplo	R	Escala (μmol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
13	NH_2	12	1,05	382,32
14	NH-CH_3	12	1,08	396,31
15	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$	12	1,10	410,32
16	$\text{N(CH}_3)_2$	12	1,12	410,25
17		12	1,00	426,30
18		12	0,94	458,38
19		12	1,11	468,35
20		12	1,00	440,37
21		12	1,01	466,32
22		12	1,04	480,37
23		12	1,03	480,37

Exemplos 24 a 33



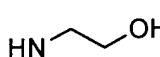
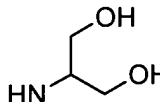
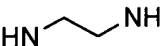

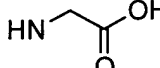
- 5 a) Uma solução de ácido 4-formil-benzóico (1,04 g mg, 6,93 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (850 mg, 3,86 mmol), NaOMe (4,17 g, 77,2 mmol) em metanol (30 mL) é agitada a 65°C por 2 h. Outra porção de ácido 4-formil-benzóico (400 mg, 2,66 mmol) é adicionado e agitação é continuada

a 65°C por 2 h. A mistura reacional é diluída com dietil-éter (200 mL) e lavada com solução aq. de ácido cítrico 5% seguido por água. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄ e evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com DCM contendo 2-7% de metanol, seguido por
 5 cristalização em metanol:água 1:1 para dar ácido 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenil]-benzóico (780 mg) como um pó amarelo bege; LC-MS: t_R = 1,06 min, [M+1]⁺ = 353,03; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 8d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,14
 10 (dd, J = 5,9, 18,8 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

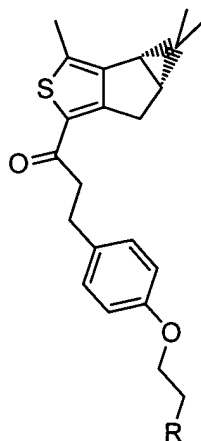
b) Uma mistura de ácido 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenil]-benzóico (780 mg, 2,21 mmol), Pd/C (250 mg, 10% de Pd) em etanol (50 mL) e THF
 15 (10 mL) é agitada na rt por 2 h sob 150 kPa H₂. A mistura reacional é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com EA para dar ácido 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-benzóico (751 mg) como uma espuma incolor; LC-MS: t_R = 1,04 min, [M+1]⁺ = 355,08; ¹H
 20 RMN (CDCl₃): δ 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 8d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,12-2,90 (m, 5H), 2,77 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

c) Uma solução de ácido 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-benzóico (5
 25 mg, 15 μmol), TBTU (5 mg, 15 μmol) e DIPEA (6 μL, 45 μmol) é tratada com a amina apropriada (30 μmol). A mistura reacional é agitada na rt por 7 h antes de ser diluída com ácido acético (0,2 mL) e então purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18, 50 mm x 20 mm ID, 5 μm, 10% a 95% de acetoneitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar os produtos

desejados como liofilizados incolores.



Exemplo	R	Escala (μmol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
24	NH_2	15	1,03	354,22
25	NH-CH_3	15	1,06	368,15
26	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$	15	1,07	382,14
27	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	15	1,10	396,12
28	$\text{NH-CH}(\text{CH}_3)_2$	15	1,09	396,18
29		15	0,97	398,13
30		15	0,92	428,23
31		15	0,83	397,14
32		15	1,09	440,25
33		15	0,97	412,16

Exemplos 34 a 36

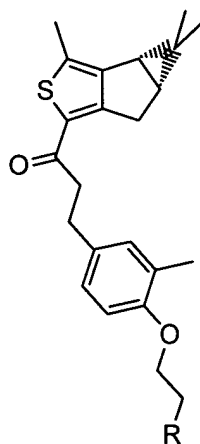


Uma solução de 3-(4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona
 5 (6,5 mg, 20 μmol , Intermediário 2) em isopropanol (0,8 mL) e NaOH aq. 2 N (0,25 mL) é tratada com o agente alquilante apropriado (4 eq. como cloreto, brometo ou metano-sulfonato). A mistura reacional é agitada a 70°C por 5 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μm , 10%
 10 a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar o produto desejado como um liofilizado na forma de um sal de ácido



fórmico.

Exemplo	R	Escala (μmol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
34	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	20	0,90	398,22
35		20	0,92	424,22
36		20	0,90	440,29

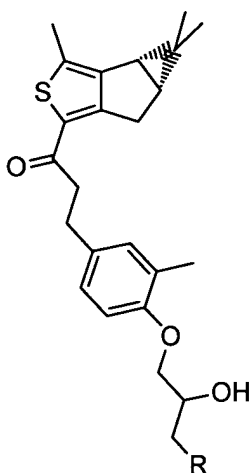
Exemplos 37 a 39



Uma solução de 3-(4-hidróxi-3-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (6,8 mg, 20 μmol , Intermediário 4) em isopropanol (0,8 mL) e NaOH aq. 2 N (0,25 mL) é tratada com o agente alquilante apropriado (4 eq. como cloreto, brometo ou metano-sulfonato). A mistura reacional é agitada a 70°C por 5 h antes de ser purificado por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μm , 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar o produto desejado como um liofilizado na forma de um sal de ácido fórmico.

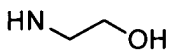
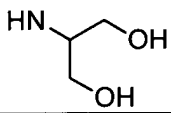
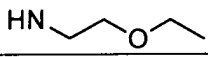
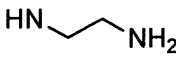
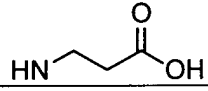
Exemplo	R	Escala (μmol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
37	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	20	0,92	412,18
38		20	0,94	438,25
39		20	0,92	454,33

Exemplos 40 a 48

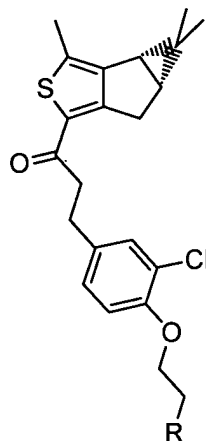


a) Uma solução de 3-(4-hidróxi-3-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (179 mg, 0,525 mmol, Intermediário 4) em isopropanol (10 mL) e NaOH aq. 3 N (4 mL) é tratada com epicloroidrina (197 mg, 1,58 mmol). A mistura reacional é agitada a 70 por 1,5 h. A mistura é diluída com ácido acético (0,3 mL) e o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC prep. (Waters Xterra MS18, 75 mm x 30 mm ID, 10 μ m, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar 3-(3-metil-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (68 mg) como um óleo marrom pálido; LC-MS: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 397,27$.



b) Uma solução de 3-(3-metil-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (6 mg, 15 μ mol) em etanol (1 mL) é tratada com a amina apropriada (≥ 4 eq.). Se a amina em adição contém uma funcionalidade ácido carboxílico, água (500 μ L) e DIPEA (20 μ L) são adicionadas na mistura reacional. A mistura reacional é agitada a 85°C por 5 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μ m, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar os produtos desejados como resinas incolores a amarelas pálidas.

Exemplo	R	Escala (μmol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
40	NH_2	15	0,88	414,31
41	NHCH_3	15	0,90	428,33
42	NHCH_2CH_3	15	0,92	442,47
43	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	15	0,93	456,39
44		15	0,89	458,25
45		15	0,88	488,43
46		15	0,96	500,45
47		15	0,81	457,41
48		15	0,90	486,41

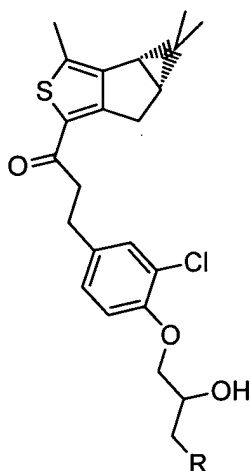
Exemplos 49 a 51



Uma solução de 3-(3-cloro-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propano-1-ona (7,2 mg, 20 μmol , Intermediário 6) em isopropanol (0,8 mL) e NaOH aq. 2 N (0,25 mL) é tratada com o agente alquilante apropriado (4 eq. como cloreto, brometo ou metano-sulfonato). A mistura reacional é agitada a 70°C por 5 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μm , 10% a 95% de acetonitrila em água 0,5% de ácido fórmico) para dar o produto desejado como um liofilizado na forma de um sal de ácido fórmico.

Exemplo	R	Escala (μmol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
49	$N(\text{CH}_3)_2$	20	0,92	432,20
50		20	0,94	458,15
51		20	0,92	474,15

Exemplos 52 a 60

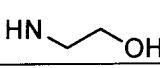
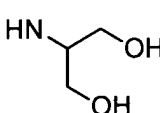
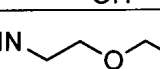
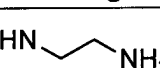
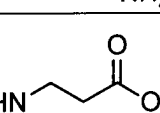


5 a) Uma solução de 3-(3-cloro-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (139 mg, 0,385 mmol, Intermediário 6) em isopropanol (4 mL) e NaOH aq. 3 N (1,7 mL) é tratada com epicloroidrina (110 mg, 1,16 mmol). A mistura reacional é agitada na rt por 18 h. A mistura é diluída com ácido acético (0,3 mL) e o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC prep. (Waters Xterra MS18, 75

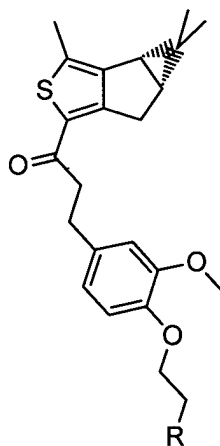
10 mm x 30 mm ID, 10 μm , 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar 3-(3-cloro-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (39 mg) como um óleo amarelo pálido; LC-MS: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 417,21$.

15 b) A uma solução de 3-(3-cloro-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (6 mg, 15 μmol) em etanol (1 mL) é tratada com a amina

apropriada (≥ 4 eq.). Se a amina em adição contém uma funcionalidade ácido carboxílico,  gua (500 μL) e DIPEA (20 μL) são adicionadas na mistura reacional. A mistura reacional é agitada a 85 C por 5 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μm , 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar os produtos desejados como resinas incolores a amarelas pálidas.



Exemplo	R	Escala (μmol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
52	NH_2	15	0,89	434,23
53	NHCH_3	15	0,90	448,29
54	NHCH_2CH_3	15	0,92	462,39
55	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	15	0,93	476,43
56		15	0,89	478,35
57		15	0,88	508,46
58		15	0,96	520,44
59		15	0,81	477,39
60		15	0,90	506,30

Exemplos 61 a 63



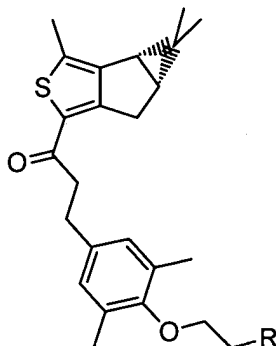
Uma solução de 3-(4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propano-1-ona (7,1 mg, 20 μmol , Intermediário 8) em isopropanol (0,8 mL) e NaOH aq. 2 N (0,25 mL)   tratada com o agente alquilante apropriado (4 eq. como cloreto, brometo ou metano-sulfonato). A mistura reacional é agitada a 70 C

por 5 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μ m, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar o produto desejado como um liofilizado na forma de um sal de ácido fórmico.

Exemplo	R	Escala (μ mol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
61	$N(CH_3)_2$	20	0,90	428,28
62		20	0,92	454,38
63		20	0,90	470,25

5

Exemplos 64 a 80



a) Uma solução de 3-(3,5-dimetil-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (3,00 g, 8,46 mmol, Intermediário 10) em isopropanol (80 mL) e NaOH aq. 2 N (30 mL) é tratada com 2-bromo-etanol (2,11 g, 16,9 mmol). A mistura reacional vermelha escura é agitada a 70°C por 5,5 h. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é dissolvido em EA e lavado duas vezes com água. A camada orgânica é seca sobre $MgSO_4$ e evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 1:1 para dar 3-[4-(2-hidróxi-etóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,57 g) como um óleo laranja; LC-MS: $t_R = 1,09$ min, $[M+1]^+ = 399,35$.

15

b) Em uma solução de 3-[4-(2-hidróxi-etóxi)-3,5-dimetil-

fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,55 g, 3,89 mmol) em DCM (60 mL) e DIPEA (1,07 mL, 6,22 mmol) é adicionado cloreto de metano-sulfonila (0,362 mL, 4,67 mmol) a 0°C. A mistura reacional é agitada a 0°C por 30 min. Outra porção de cloreto de metano-sulfonila (0,362 mL, 4,67 mmol) é adicionada e agitação é continuada por 30 min. A mistura reacional é diluída com DCM, lavada com 0,NaOH aq. 1 N seguido por solução aq. de ácido cítrico 10%, seca sobre MgSO₄ e evaporada para dar 2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil-éster de ácido metano-sulfônico (1,57 g) como uma resina laranja; LC-MS: t_R = 1,14 min, [M+1]⁺ = 477,35; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,86 (s, 2H), 4,57-4,50 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,10 8s, 3H), 3,03-2,85 (m, 5H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 8s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

c) Uma solução de 2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil-éster de ácido metano-sulfônico em DMF, etanol, ou isopropanol é tratada com a amina apropriada (≥ 4 eq.). Se a amina em adição contém uma funcionalidade ácido carboxílico, água e DIPEA são adicionadas na mistura reacional. A mistura reacional é agitada a 65 a 75°C por 4 a 48 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μm, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de amônia aq. sat., ou Zorbax SB-AQ, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico). Compostos purificados sob condições de HPLC ácidas são extraídos com EA das frações de HPLC preparativa, evaporados e secos sob vácuo alto.

Exemplo	R	Escala (μmol)	Aspecto	LC-MS	
				t _R (min)	[M+H] ⁺
64	NH ₂	525	óleo amarelo	0,89	398,14
65	NHCH ₃	525	óleo amarelo pálido	0,91	412,29
66	NHCH ₂ CH ₃	14	liofilizado incolor	0,93	426,19
67	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	14	liofilizado	0,95	440,22

			incolor		
68	<chem>NHCH(CH3)2</chem>	14	liofilizado incolor	0,95	440,22
69	<chem>N(CH3)2</chem>	14	liofilizado incolor	0,93	426,18
70	<chem>HNCCO</chem>	525	espuma incolor	0,90	442,19
71	<chem>NC(CO)CO</chem>	525	espuma bege	0,89	472,23
72	<chem>HNCCOCC</chem>	14	liofilizado incolor	0,97	484,27
73	<chem>CNCCO</chem>	50	liofilizado incolor	0,91	456,34
74	<chem>CCNCCO</chem>	50	liofilizado incolor	0,93	470,40
75	<chem>C1CCNC1</chem>	225	óleo bege	0,95	452,23
76	<chem>C1CCOCC1</chem>	50	liofilizado incolor	0,93	468,37
77	<chem>C1CCNCC1</chem>	50	liofilizado incolor	0,83	467,34
78	<chem>C1CCN(C1)CCO</chem>	14	liofilizado incolor	0,86	511,30
79	<chem>C1CCN1C(=O)O</chem>	14	liofilizado incolor	0,92	482,20
80	<chem>C1CCN1C(=O)O</chem>	14	liofilizado incolor	0,96	496,25

Exemplo 64

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,07 (s br, 1 H), 3,03-2,84 (m, 7H), 2,79 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 8s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

5

Exemplo 65 (como sal de formiato)

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,46 (s 1H), 6,85 (s, 2H), 4,25 (s br, 3H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 2H), 3,03-2,84 (m, 5H), 2,78 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,37 8s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplo 70 (como sal de formiato)

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,49 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,58 (s br, 3H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,34-3,25 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 3,03-2,84 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

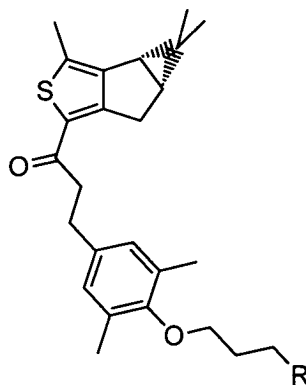
Exemplo 71

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,84 (s, 2H), 4,87 (s br, 3H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,92-3,75 (m, 4H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,03-2,84 (m, 5H), 2,78 (, J = 18,8 Hz, 1 H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplo 75

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,84 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04-2,85 (m, 7H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,66-2,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplos 81 a 98



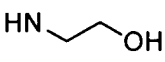
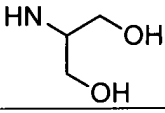
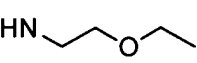
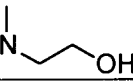
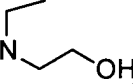
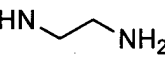


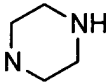
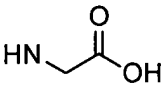
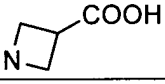
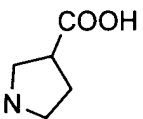
a) Uma solução de 3-(3,5-dimetil-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (3,00 g, 8,46 mmol, Intermediário 10) em isopropanol (80 mL) e NaOH aq. 2 N (30 mL) é tratada com 3-bromo-propanol (2,35 g, 16,9 mmol). A mistura reacional vermelha escura é agitada a 70°C por 5 h. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é dissolvido em EA e lavado duas vezes com água. A camada orgânica é seca sobre MgSO₄ e evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo

com heptano:EA 1:1 para dar 3-[4-(3-hidróxi-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propan-1-ona (2,55 g) como um óleo amarelo; LC-MS: $t_R = 1,10$ min,
[M+1]⁺ = 413,33; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,87 (s, 2H), 3,99-3,90 (m, 4H), 3,04-
5 2,85 (m, 5H), 2,81 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,10-2,01
(m, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

b) Em uma solução de 3-[4-(3-hidróxi-propóxi)-3,5-dimetil-
fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]
pentalen-4-il)-propan-1-ona (2,00 g, 4,85 mmol) em DCM (60 mL) e DIPEA
10 (1,33 mL, 7,76 mmol) é adicionado cloreto de metano-sulfonila (0,452 mL,
582 μmol) a 0°C. A mistura reacional é agitada a 0°C por 30 min. Outra
porção de cloreto de metano-sulfonila (0,452 mL, 5,82 mmol) é adicionada e
agitação é continuada por 30 min. A mistura reacional é diluída com DCM,
lavada com NaOH aq. 0,1 N seguido por solução aq. de ácido cítrico 10%,
15 seca sobre MgSO₄ e evaporada para dar 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propil]-fenóxi}-propil-éster de ácido metano-sulfônico (2,38 g) como um
óleo marrom; LC-MS: $t_R = 1,15$ min, [M+1]⁺ = 491,34.

c) Uma solução de ácido metano-sulfônico 3-{2,6-dimetil-4-
20 [3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]
pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-propil-éster em DMF, metanol, etanol, ou
isopropanol é tratada com a amina apropriada (≥4 eq.). Se a amina em adição
contém uma funcionalidade ácido carboxílico, água e DIPEA são adicionadas
na mistura reacional. A mistura reacional é agitada a 65 to 75°C por 4 a 48 h
25 antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50
mm, 5 μm, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de amônia aq.
sat., ou Zorbax SB-AQ, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de
ácido fórmico) ou por CC sobre gel de sílica eluindo com DCM contendo 10-
25% de metanol. Para evitar formação de sal, alguns dos compostos

purificados sob condições de HPLC ácidas são extraídos com EA das respectivas frações de HPLC, evaporados e secos sob vácuo alto.

Exemplo	R	Escala (μmol)	Aspecto	LC-MS	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
81	NH_2	500	óleo amarelo	0,90	412,39
82	NHCH_3	500	óleo amarelo pálido	0,93	426,25
83	NHCH_2CH_3	13	liofilizado incolor	0,94	440,33
84	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	13	liofilizado incolor	0,96	454,32
85	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	13	liofilizado incolor	0,95	454,28
86	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	13	liofilizado incolor	0,93	440,29
87		1223	óleo amarelo pálido	0,90	456,31
88		20	liofilizado incolor	0,90	486,36
89		13	liofilizado incolor	0,97	498,33
90		50	liofilizado incolor	0,92	470,39
91		50	liofilizado incolor	0,93	484,40
92		13	liofilizado incolor	0,81	455,29
93		13	liofilizado incolor	0,96	466,34
94		50	liofilizado incolor	0,95	482,40
95		50	liofilizado incolor	0,83	481,40
96		13	liofilizado incolor	0,91	470,29
97		20	liofilizado incolor	0,93	496,30
98		13	liofilizado incolor	0,93	510,19

Exemplo 81

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,01 (s br, 2H), 6,84 (s, 2H), 3,86 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,28 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,02-2,84 (m, 5H), 2,78 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

5 Exemplo 82

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 3,81 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,03-2,84 (m, 7H), 2,79 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,55 8s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,22 8s, 6H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 8s, 3H), 0,70 (s, 3H).

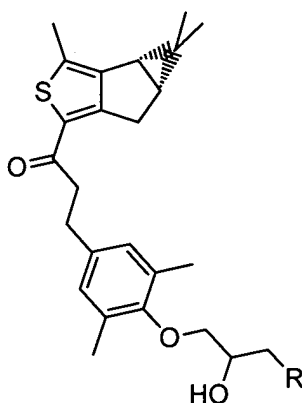
Exemplo 87

10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 3,81 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,04-2,75 (m, 10 H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,98 (p, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,82 (s br, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplo 92 (como sal de formiato duplo)

15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,37 (s, 2H), 7,60 (s br, 5H), 6,80 (s, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,04-2,74 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 5H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

Exemplos 99 a 117

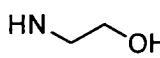
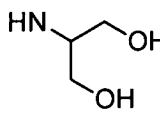
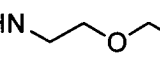
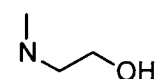
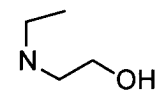
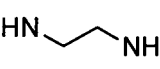



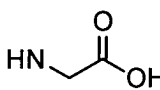
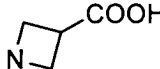
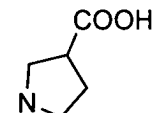


a) Uma solução de 3-(3,5-dimetil-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (2,00 g, 5,64 mmol, Intermediário 10) em isopropanol (20 mL) e NaOH aq. 3 N (12 mL) é tratada com epícloridrina (2,12 g, 16,92 mmol). A mistura reacional vermelha escura é agitada na rt por 18 h. A mistura é diluída com dietil-éter (250 mL) e lavada com NaHCO_3 sat. aq.

seguido por água. A camada orgânica é seca sobre $MgSO_4$ e evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 4:1 para dar 3-(3,5-dimetil-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,72 g, mistura de diastereoisômeros) como um óleo amarelo pálido; LC-MS: $t_R = 1,16$ min, $[M+1]^+ = 411,17$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,77-3,69 (s, 1 H), 3,52-3,44 e 3,38-3,32 (2m, 1 H), 3,05-2,84 (m, 6H), 2,79 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

10 b) Uma solução de 3-(3,5-dimetil-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona em DMF, metanol, etanol, ou isopropanol é tratada com a amina apropriada (≥ 4 eq.). Se a amina em adição contém uma funcionalidade ácido carboxílico, água e DIPEA são adicionadas na mistura reacional. A
 15 mistura reacional é agitada a de 65 a 75°C por 2 a 24 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μ m, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de amônia aq. sat., ou Zorbax SB-AQ, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) ou por
 20 CC sobre gel de sílica eluindo com DCM contendo 10-25% de metanol. Para evitar formação de sal, alguns dos compostos purificados sob condições de HPLC ácidas são extraídos com EA das respectivas frações de HPLC, evaporados e secos sob vácuo alto.

Exemplo	R	Escala (μ mol)	Aspecto	LC-MS	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
99	NH ₂	731	espuma amarela pálida	0,88	428,18
100	NHCH ₃	488	espuma amarela pálida	0,89	442,21
101	NHCH ₂ CH ₃	10	liofilizado incolor	0,91	456,31
102	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	10	liofilizado incolor	0,93	470,34
103	NHCH(CH ₃) ₂	10	liofilizado incolor	0,93	470,31
104	N(CH ₃) ₂	10	liofilizado	0,91	456,29

			incolor		
105	$N(CH_2CH_3)_2$	15	liofilizado incolor	0,94	484,41
106		488	espuma pegajosa incolor	0,87	472,21
107		585	pó branco	0,87	502,32
108		10	liofilizado incolor	0,95	514,25
109		50	liofilizado incolor	0,88	486,39
110		50	liofilizado incolor	0,91	500,14
111		585	espuma amarela pálida	0,80	471,35
112		10	liofilizado incolor	0,93	482,27
113		50	liofilizado incolor	0,91	498,38
114		50	liofilizado incolor	0,82	497,41
115		600	pó branco	0,89	486,32
116		731	espuma incolor	0,90	512,25
117		10	liofilizado incolor	0,90	526,35

Exemplo 99

1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,80-3,72(m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,79 (d, $J = 18,8$ Hz, 1 H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,95 (s br, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

5

Exemplo 100

1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 4,14-4,06 (m, 1 H), 3,77 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,02-2,75 (m, 8H), 2,54 (s br, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,37 8s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplo 106

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 6,85 (s, 2H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,03-2,80 (m, 10 H), 2,37 8s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,16 (s br, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplo 107

5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 6,85 (s, 2H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,04-2,75 (m, 9H), 2,55 (s br, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplo 111

10 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 6,85 (s, 2H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,02-2,71 (m, 12H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,95 (s br, 4H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

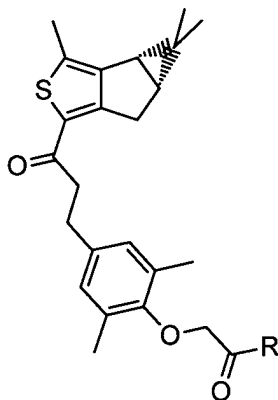
Exemplo 115

15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 6,78 (s, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,80-3,63 (m, 4H), 3,36-3,25 (m, 2H), 3,00-2,74 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

Exemplo 116

20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 6,84 (s, 2H), 4,64 (s br, 1 H), 4,50 (s br, 2H), 4,15-3,95 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 2H), 3,02-2,84 (m, 7H), 2,79 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

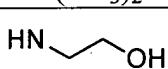
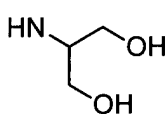
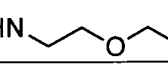
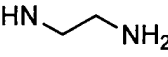
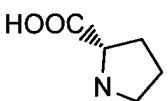
Exemplos 118 a 127

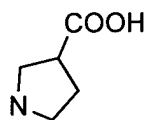


a) Uma solução de 3-(3,5-dimetil-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-

il)-propan-1-ona (350 mg, 0,988 mmol, Intermediário 10) em isopropanol (5 mL) e NaOH aq. 3 N (1,5 mL) é tratada com ácido bromo-acético (274 mg, 1,98 mmol). A mistura reacional vermelha escura é agitada a 70°C. Após 1, 2, 3 e 18 h uma porção adicional de ácido bromo-acético (274 mg, 1,98 mmol) e NaOH aq. 3 N (1,5 mL) é adicionado e agitação é continuada por 2 h após a última adição. A mistura reacional é diluída com EA, e lavada com HCl aq. 1 N. A fase aq. é extraída com EA. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄ e evaporada. O produto bruto é purificado por cromatografia sobre placas de TLC prep. com DCM contendo 10% de metanol para dar ácido {2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-acético (60 mg) como um óleo amarelo pálido; LC-MS: t_R = 1,07 min, [M+1]⁺ = 413,23.

b) Uma solução de ácido {2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-acético em DMF é tratada com TBTU (1 eq.), DIPEA (4 eq.) e a amina apropriada (2,5 eq.). A mistura reacional é agitada na rt por 2 h antes de ser separada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18, 50 mm x 20 mm ID, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico).

Exemplo	R	Escala (μmol)	Aspecto	LC-MS	
				t _R (min)	[M+H] ⁺
118	NH ₂	170	resina amarela	1.09	412.24
119	NHCH ₃	12	óleo incolor	1.15	426.30
120	NHCH ₂ CH ₃	12	óleo incolor	1.17	440.33
121	N(CH ₃) ₂	12	óleo incolor	1.11	440.32
122		12	óleo incolor	1.06	456.32
123		12	óleo incolor	1.00	486.31
124		12	óleo incolor	1.19	498.40
125		12	liofilizado incolor	0.89	455.32
126		12	liofilizado incolor	1.05	510.24

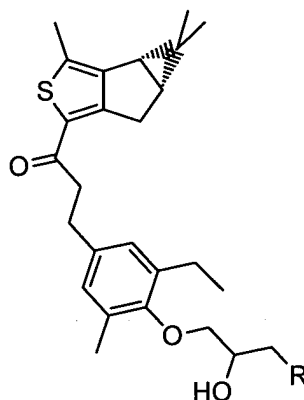
127		12	liofilizado incolor	1.03	510.25
-----	---	----	------------------------	------	--------

Exemplo 118

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,88 8s, 2H), 6,85 (s br, 1H), 5,77 (s br, 1H), 4,26 (s, 2H); 3,04-2,75 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

5

Exemplos 128 a 133

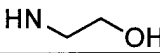
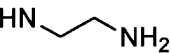
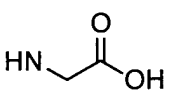
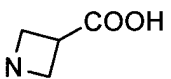


a) Uma solução de 3-(3-etil-4-hidróxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (600 mg, 1,63 mmol, Intermediário 12) em isopropanol (5 mL) e NaOH aq. 3 N (2 mL) é tratada com epícloridrina (366 mg, 3,95 mmol). A mistura reacional vermelha escura é agitada na rt por 18 h. A mistura é diluída com EA e lavada com água. A camada orgânica é seca sobre MgSO_4 e evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 4:1 para dar 3-(3-etil-5-metóxi-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (524 mg, mistura de diastereoisômeros) como um óleo amarelo pálido; LC-MS: $t_R = 1,18$ min, $[\text{M}+1]^+ = 425,26$; ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,89-6,85 (m, 2H), 4,00(dd, $J = 2,9, 11,1$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J = 5,9, 11,1$ Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 5H), 2,78 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26 8s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

20

b) Uma solução de 3-(3-etil-5-metóxi-4-oxiranil-metóxi-fenil)-

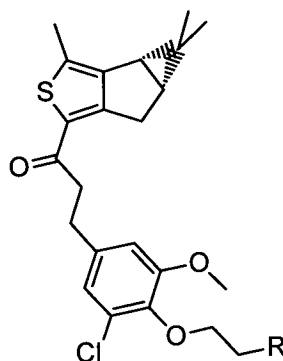
1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona em metanol ou etanol é tratada com a amina apropriada (≥ 4 eq.). Se a amina em adição contém uma funcionalidade ácido carboxílico, água e DIPEA (1 eq.) é adicionado na mistura reacional. A mistura reacional é agitada a 60°C por 18 h antes de ser purificado por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μ m, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de amônia aq. sat., ou Zorbax SB-AQ, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) ou por cromatografia sobre placas de TLC prep. com DCM contendo 10-25% de metanol. Para evitar formação de sal, alguns dos compostos purificados sob condições de HPLC ácidas são extraídos com EA das respectivas frações de HPLC, evaporados e secos sob vácuo alto.

Exemplo	R	Escala (μ mol)	Aspecto	LC-MS	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
128	NH ₂	118	óleo incolor	0,89	442,31
129	NHCH ₃	118	óleo incolor	0,90	456,46
130		118	óleo incolor	0,90	486,30
131		118	óleo incolor	0,81	485,33
132		118	sólido incolor	0,90	500,28
133		118	óleo incolor	0,95	526,34

Exemplo 133

¹H RMN (D₆-DMSO): δ 8,32 (s br, 1 H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,44-4,35 (m, 1 H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,51-3,25 (m, 5H), 3,04-2,93 (m, 3H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

Exemplos 134 a 149

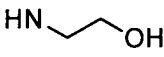
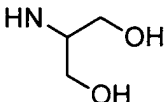

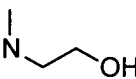
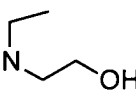
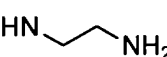




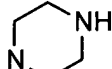
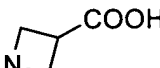
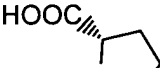
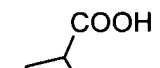
a) Uma solução de 3-(3-cloro-4-hidróxi-5-metóxi-fenil)-1-
 ((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
 il)-propan-1-ona (1,00 g, 2,56 mmol, Intermediário 14) em isopropanol (30
 mL) e NaOH aq. 2 N (10 mL) é tratada com 2-bromo-etanol (639 mg, 5,12
 5 mmol). A mistura reacional vermelha escura é agitada a 70°C por 3 h. Outra
 porção de 2-bromo-etanol (639 mg, 5,12 mmol) é adicionado após 3, 20 e 22
 h. Após 26 h a 70°C, a mistura reacional é diluída com EA e lavada duas
 vezes com água. A camada orgânica é seca sobre MgSO₄ e o solvente é
 removido sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por CC sobre
 10 gel de sílica eluindo com heptano:EA 1:1 para dar 3-[4-(3-cloro-2-hidróxi-
 etóxi-5-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-
 ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (0,60 g) como um óleo amarelo;
 LC-MS: t_R = 1,09 min, [M+1]⁺ = 435,22; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,86-6,83 (m,
 1H); 6,73-6,70 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 2H),
 15 3,05-2,90 (m, 5H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H),
 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

b) Em uma solução de 3-[4-(3-cloro-2-hidróxi-etóxi-5-metóxi-
 fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]
 pentalen-4-il)-propan-1-ona (435 mg, 1,00 mmol) em DCM (20 mL) e DIPEA
 20 (0,274 mL, 1,60mmol) é adicionado cloreto de metano-sulfonila (0,093 mL,
 1,20 mmol) a 0°C. A mistura reacional é agitada a 0°C por 40 min. A mistura
 reacional é diluída com DCM, lavada com 0,NaOH aq. 1 N seguido por
 solução aq. de ácido cítrico 10%, seco sobre MgSO₄ e evaporada para dar 2-
 {2-cloro-6-metóxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-

3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil-éster de ácido metano-sulfônico (490 mg) como um óleo amarelo; LC-MS: $t_R = 1,13$ min, $[M+1]^+ = 513,22$.

5 c) Uma solução de -{2-cloro-6-metóxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-
1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-
fenóxi}-etil-éster de ácido metano-sulfônico 2 em DMF, etanol, ou
isopropanol é tratada com a amina apropriada (≥ 4 eq.). Se a amina em adição
contém uma funcionalidade ácido carboxílico, água e DIPEA são adicionadas
na mistura reacional. A mistura reacional é agitada a de 65 a 75°C por 4 a 48
10 h antes de ser purificado por HPLC prep. (Waters Symmetry C18 19 mm x 50
mm, 5 μ m, Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μ m, 10% a 95% de
acetonitrila em água contendo 0,5% de amônia aq. sat., ou Zorbax SB-AQ,
10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico). Para
evitar formação de sal, os compostos purificados sob condições de HPLC
15 ácidas podem ser extraídos com EA das respectivas frações de HPLC,
evaporados e secos sob vácuo alto.

Exemplo	R	Escala (μ mol)	Aspecto	LC-MS	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
134	NH ₂	12	óleo incolor	0,90	434,28
135	NHCH ₃	390	óleo amarelo pálido	0,92	448,27
136	NHCH ₂ CH ₃	12	óleo incolor	0,93	462,32
137	N(CH ₃) ₂	390	óleo amarelo pálido	0,93	462,43
138		390	óleo amarelo pálido	0,89	478,26
139		12	óleo incolor	0,89	508,34
140		12	óleo incolor	0,98	520,35
141		50	resina amarela pálida	0,91	492,30
142		50	óleo incolor	0,93	506,30
143		12	resina incolor	0,80	477,29

144		12	óleo incolor	0,95	488,22
145		50	resina incolor	0,93	504,28
146		50	resina incolor	0,82	503,30
147		12	liofilizado incolor	0,92	518,22
148		12	liofilizado incolor	0,97	532,31
149		12	liofilizado incolor	0,92	532,32

Exemplo 135

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,84-6,81 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,16 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,84 8s, 3H), 3,20 (s br, 1H), 3,10-2,90 (m, 7H), 2,78 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplo 136

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,82-6,80 (m, 1H), 6,68-6,66 (m, 1H), 4,14 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,82 8s, 3H), 3,03-2,90 (m, 7H), 2,77 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,58 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

Exemplo 138

(como sal de formiato) ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,27 (s, 1 H), 6,84-6,82 (m, 1 H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,12 (s br, 3H), 4,27-4,22 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,03-2,89 (m, 5H), 2,77 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

(base livre) ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,83-6,81 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 7H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,78 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,51 (s br, 2H), 2,38 (s,

3H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplo 141

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,82 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,10 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,02-2,92 (m, 7H), 2,83-2,75 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s br, 1H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

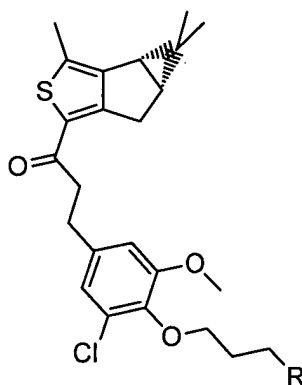
Exemplo 145

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,03-2,90 (m, 5H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

Exemplo 146

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,82-6,80 (m, 1H), 6,68-6,66 (m, 1H), 4,10 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,02-2,76 (m, 10 H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,83 (s br, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplos 150 a 163



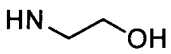
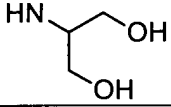
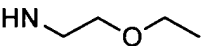
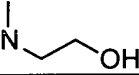
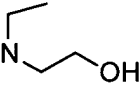
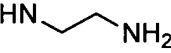

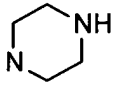
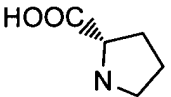
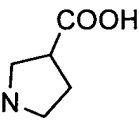
a) Uma solução de 3-(3-cloro-4-hidróxi-5-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (800 mg, 2,05 mmol, Intermediário 14) em isopropanol (30 mL) e NaOH aq. 2 N (10 mL) é tratada com 3-bromo-propanol (569 mg, 4,09 mmol). A mistura reacional vermelha escura é agitada a 70°C. Após 4,5 e 22 h outra porção de 3-bromo-propanol (569 mg, 4,09 mmol) é adicionada.

Agitação é continuada por mais 2 h após a última adição. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é dissolvido em EA e lavada duas vezes com água. A camada orgânica é seca sobre MgSO₄ e evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 5 1:1 para dar 3-[3-cloro-4-(3-hidróxi-propóxi)-5-metóxi-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (460 mg) como um óleo amarelo; LC-MS: $t_R = 1,10$ min, $[M+1]^+ = 449,22$; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,76-6,74 (m, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 4,05 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 5H), 2,72 (d, J = 10 18,8 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

b) Em uma solução de 3-[3-cloro-4-(3-hidróxi-propóxi)-5-metóxi-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (430 mg, 0,958 mmol) em DCM (20 mL) e DIPEA (0,262 mL, 1,53 mmol) é adicionado cloreto de metano-sulfonila 15 e DIPEA (0,262 mL, 1,53 mmol) é adicionado cloreto de metano-sulfonila (0,090 mL, 1,15 mmol) a 0°C. A mistura reacional é agitada a 0°C por 30 min. A mistura reacional é diluída com DCM, lavada com NaOH aq. 0,1 N seguido por solução aq. de ácido cítrico 10%, seca sobre MgSO₄ e evaporada para dar 3-{2-cloro-6-metóxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra- 20 hidro-3-tia-ciclo-pro-pa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-propil-éster de ácido metano-sulfônico (2,38 g) como um óleo marrom; LC-MS: $t_R = 1,14$ min, $[M+1]^+ = 527,23$.

c) Uma solução de 3-{2-cloro-6-metóxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-pro-pa[a]pentalen- 25 4-il)-propil]-fenóxi}-propil-éster de ácido metano-sulfônico em DMF, metanol, etanol, ou isopropanol é tratada com a amina apropriada (≥ 4 eq.). Se a amina em adição contém uma funcionalidade ácido carboxílico, água e DIPEA são adicionadas na mistura reacional. A mistura reacional é agitada a de 65 a 75°C por 2 a 24 h antes de ser purificado por HPLC prep. (Waters

Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μ m, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de amônia aq. sat., ou Zorbax SB-AQ, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) ou por CC sobre gel de sílica eluindo com DCM contendo 10-25% de metanol. Para evitar formação de sal, alguns dos compostos purificados sob condições de HPLC ácidas são extraídos com EA das respectivas frações de HPLC, evaporados e secos sob vácuo alto.

Exemplo	R	Escala (μ mol)	Aspecto	LC-MS	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
150	NH ₂	12	óleo incolor	0,92	448,29
151	NHCH ₃	12	óleo incolor	0,93	462,34
152	NHCH ₂ CH ₃	12	óleo incolor	0,94	476,32
153	N(CH ₃) ₂	12	óleo incolor	0,94	476,30
154		475	óleo amarelo pálido	0,91	492,33
155		12	óleo incolor	0,90	522,31
156		12	óleo incolor	0,98	534,36
157		50	óleo amarelo pálido	0,91	506,32
158		50	óleo amarelo pálido	0,93	520,33
159		475	óleo amarelo pálido	0,81	491,36
160		50	óleo amarelo pálido	0,93	518,32
161		50	resina amarela pálida	0,82	517,33
162		12	liofilizado incolor	0,97	546,35
163		12	liofilizado incolor	0,93	546,36

Exemplo 154

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,83-6,80 (m, 1 H), 6,69-6,66 (m, 1 H),

10 4,04 (t, J = 6,1 Hz, 2H),

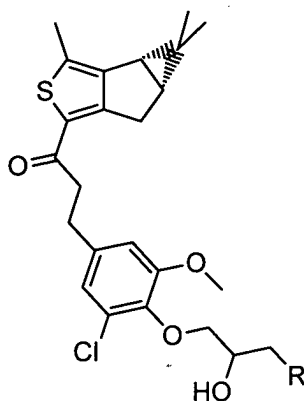
3,82 (s, 3H), 3,64 8t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,03-2,74 (m, 10 H), 2,38 (s, 3H), 2,16 (s br, 2H), 1,96 (p, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,91-1,89 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplo 159

5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,84-6,80 (m, 1 H), 6,69-6,66 (m, 1 H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,83

8s, 3H), 3,03-2,70 (m, 12H), 2,38 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,81 (s br, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

Exemplos 164 a 176



10 a) Uma solução de 3-(3-cloro-4-hidróxi-5-metóxi-fenil)-1-
 ((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
 il)-propan-1-ona (550 mg, 1,41 mmol, Intermediário 14) em isopropanol (10
 mL) e NaOH aq. 3 N (4 mL) é tratada com epicloroidrina (0,88 g, 7,04
 mmol). A mistura reacional vermelha escura é agitada a 60°C por 1 h. A
 15 mistura é diluída com dietil-éter (150 mL) e lavada com NaHCO_3 sat. aq.
 seguido por água. A camada orgânica é seca sobre MgSO_4 e evaporada. O
 produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA
 4:1 para dar 3-(3-cloro-5-metóxi-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-
 20 trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona
 (400 mg) como um óleo amarelo pálido; LC-MS: $t_R = 1,14$ min, $[\text{M}+1]^+ =$
 447,21; ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,85-6,81 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 4,13 (dd, J
 = 4,1, 11,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 5,9, 11,1$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,44-3,36
 (m, 1 H), 3,08-2,75 (m, 8H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H),

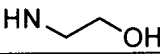
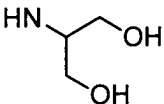
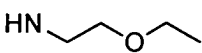
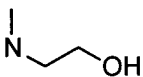
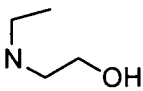
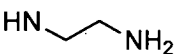
0,70 (s, 3H).


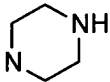
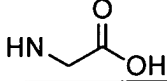
b) Uma solução de 3-(3-cloro-5-metóxi-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona em DMF, metanol, etanol, ou isopropanol é tratada com a amina apropriada (≥ 4 eq.). Se a amina em adição contém uma funcionalidade ácido carboxílico, água e DIPEA são adicionadas na mistura reacional. A mistura reacional é agitada a de 65 a 75°C por 2 a 24 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μ m, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de amônia aq. sat., ou Zorbax SB-AQ, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) ou por CC sobre gel de sílica eluindo com DCM contendo 10-25% de metanol. Para evitar formação de sal, alguns dos compostos purificados sob condições de HPLC ácidas são extraídos com EA das respectivas frações de HPLC, evaporados e secos sob vácuo alto.

15

COPIAR TABELA PÁG. 92

Exemplo, Escala, Aspecto, óleo incolor, resina incolor, óleo amarelo pálido

Exemplo	R	Escala (μ mol)	Aspecto	LC-MS	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
164	NH ₂	15	óleo incolor	0,89	464,32
165	NHCH ₃	15	óleo incolor	0,91	478,31
166	NHCH ₂ CH ₃	15	óleo incolor	0,92	492,37
167	NHCH(CH ₃) ₂	15	óleo incolor	0,94	506,32
168		15	óleo incolor	0,89	508,40
169		15	óleo incolor	0,88	538,35
170		15	óleo incolor	0,96	550,40
171		50	óleo incolor	0,89	522,32
172		50	óleo incolor	0,91	536,33
173		15	resina incolor	0,81	507,36

174		50	óleo amarelo pálido	0,91	534,31
175		50	resina incolor	0,80	533,32
176		15	óleo incolor	0,90	536,32

Exemplo 171

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,86-6,82 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,04-2,85 (m, 9H), 2,78 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,71 8s, 3H).

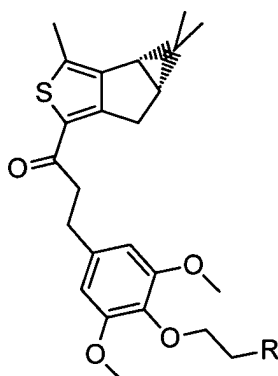
Exemplo 174

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,85-6,81 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1 H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,03-2,90 (m, 5H), 2,79 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,70-2,45 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,70 8s, 3H).

Exemplo 175



^1H RMN (CDCl_3): δ 6,85-6,80 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,96-3,89 (m, 1 H), 3,84 8s, 3H), 3,05-2,89 (m, 7H), 2,79 (d, $J = 18,8$ Hz, 1 H), 2,75-2,48 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplos 177 a 179

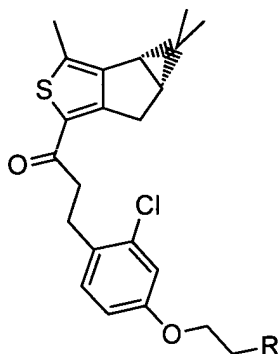


Uma solução de 3-(3,5-dimetóxi-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-



il)-propan-1-ona (8 mg, 20 μmol , Intermediário 16) em isopropanol (0,8 mL) e NaOH aq. 2 N (0,25 mL) é tratada com o agente alquilante apropriado (4 eq. como cloreto, brometo ou metano-sulfonato). A mistura reacional é agitada a 70°C por 5 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μm , 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar o produto desejado como um liofilizado na forma de um sal de ácido fórmico.

Exemplo	R	Escala (μmol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
177	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	20	0,90	458,24
178		20	0,92	484,32
179		20	0,91	500,36

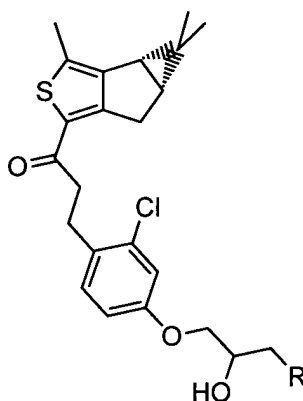
Exemplos 180 a 182



Uma solução de 3-(2-cloro-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (7 mg, 20 μmol , Intermediário 18) em isopropanol (0,8 mL) e NaOH aq. 2 N (0,25 mL) é tratada com o agente alquilante apropriado (4 eq. como cloreto, brometo ou metano-sulfonato). A mistura reacional é agitada a 70°C por 5 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μm , 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar o produto desejado como um liofilizado na forma de um sal de ácido fórmico.

Exemplo	R	Escala (μmol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
180	$N(\text{CH}_3)_2$	20	0,92	432,23
181		20	0,95	458,36
182		20	0,93	474,34

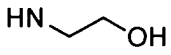
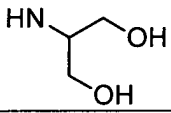
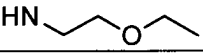
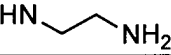
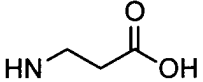
Exemplos 183 a 191



a) Uma solução de 3-(2-cloro-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (400 mg, 1,11 mmol, Intermediário 18) em isopropanol (10 mL) e NaOH aq. 3 N (6 mL) é tratada com epícloridrina (554 mg, 4,43 mmol). A mistura reacional vermelha escura é agitada na rt por 6 h antes de outra porção de epícloridrina (554 mg, 4,43 mmol) ser adicionada. Agitação é continuada por 18 h. A mistura é diluída com dietil-éter (150 mL) e lavada com NaHCO_3 sat. aq. seguido por água. A camada orgânica é seca sobre MgSO_4 e evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 7:3 para dar 3-(2-cloro-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (222 mg) como um óleo amarelo pálido; LC-MS: $t_R = 1,16$ min, $[M+1]^+ = 417,20$.

b) Uma solução de 3-(2-cloro-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona em DMF, metanol, etanol, ou isopropanol é tratada com a

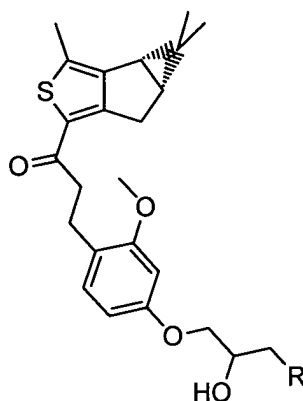
amina apropriada (≥ 4 eq.). Se a amina em adiç3o cont3m uma funcionalidade 3cido carbox3lico, 3gua e DIPEA s3o adicionadas na mistura reacional. A mistura reacional 3 agitada a 65 to 75°C por 4 h. No caso de aminas vol3teis, o solvente 3 removido sob press3o reduzida e o res3duo 3 purificado por cromatografia sobre placas de TLC prep. usando DCM contendo 10-20% de metanol. No caso de aminas n3o-vol3teis, a mistura reacional 3 dilu3da com dietil-3ter e lavada duas vezes com 3gua. A camada org3nica 3 seca sobre MgSO₄ e o solvente 3 evaporado. O produto bruto 3 purificado por cromatografia sobre placas de TLC prep. usando DCM contendo 10-20% de metanol. Reaç3es em escala pequena (<50 mg) s3o separadas por HPLC prep. (Waters Xterra MS18, 19 x 50mm, 5µm, 10% a 95% de acetonitrila em 3gua contendo 0,5% de 3cido f3rmico).

Exemplo	R	Escala (µmol)	Aspecto	LC-MS	
				t _R (min)	[M+H] ⁺
183	NH ₂	168	espuma incolor	0,88	434,21
184	NHCH ₃	168	resina incolor	0,90	448,19
185	NHCH ₂ CH ₃	15	resina incolor	0,92	462,34
186	NHCH(CH ₃) ₂	15	resina incolor	0,94	476,43
187		168	espuma incolor	0,88	478,28
188		15	resina incolor	0,89	508,29
189		15	resina incolor	0,96	520,42
190		15	resina incolor	0,81	477,37
191		15	resina incolor	0,91	506,24

Exemplo 187

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,10-2,74 (m, 10H), 2,37 (s, 3H), 1,94 8s br, 3H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

Exemplos 192 a 194



5 a) Uma solução de 3-(4-hidróxi-2-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (600 mg, 1,68 mmol, Intermediário 20) em isopropanol (10 mL) e NaOH aq. 3 N (6 mL) é tratada com epícloroidrina (631 mg, 5,05 mmol). A mistura reacional é agitada na rt por 9 h antes de ser diluída com dietil-éter (150 mL) e lavada com NaHCO₃ sat. aq. seguido por água. A camada orgânica é seca sobre MgSO₄ e evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 4:1 para dar 3-(2-metóxi-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (459 mg) como um óleo quase incolor; LC-MS: t_R = 1,13 min, [M+1]⁺ = 413,28.

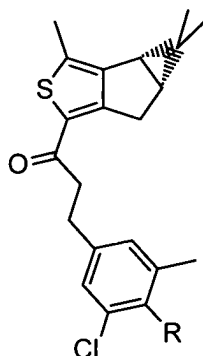
15 b) Uma solução de 3-(2-metóxi-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona metanol ou etanol é tratada com a amina apropriada (≥4 eq.). A mistura reacional é agitada a 65° por 2-4 h. No caso de aminas voláteis, o solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia sobre placas de TLC prep. usando DCM contendo 10-20% de metanol. No caso de aminas não-voláteis, a mistura reacional é diluída com dietil-éter e lavada duas vezes com água. A camada orgânica é seca sobre MgSO₄ e o solvente é evaporado. O produto bruto é purificado por cromatografia sobre placas de TLC prep. usando DCM contendo 10-20% de metanol.

Exemplo	R	Escala (μmol)	Aspecto	LC-MS	
				t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
192	NH_2	272	espuma incolor	0,86	430,27
193	NHCH_3	272	espuma incolor	0,88	444,30
194	$\text{HN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	272	espuma incolor	0,86	474,35

Exemplo 193

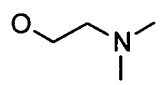
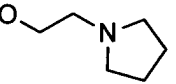
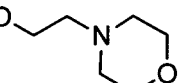
^1H RMN (CDCl_3): δ 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,40 (dd, $J = 1,8, 8,2$ Hz, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,02-2,88 (m, 5H), 2,83-2,70 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (s br, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Exemplos 195 a 198

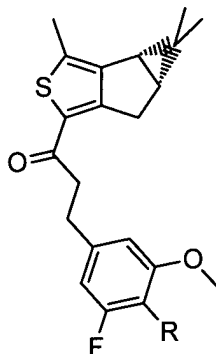


Uma solução de 3-(3-cloro-4-hidróxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (7,5 mg, 20 μmol) em isopropanol (0,8 mL) e NaOH aq. 2 N (0,25 mL) é tratada com o agente alquilante apropriado (5 eq. como cloreto, brometo ou metano-sulfonato). A mistura reacional é agitada a 70°C por 3 h antes de ser purificado por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μm , 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar o produto desejado como um liofilizado incolor.

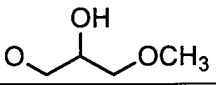
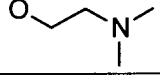
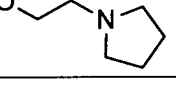
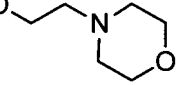
Exemplo	R	Escala (μmol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
195	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$	20	1,12	463,36

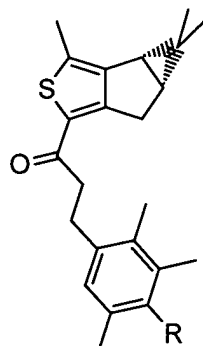
196		20	0,94	446,31
197		20	0,96	472,46
198		20	0,94	488,38

Exemplos 199 a 202



5 Uma solução de 3-(3-fluoro-4-hidróxi-5-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (7,5 mg, 20 μ mol) em isopropanol (0,8 mL) e NaOH aq. 2 N (0,25 mL) é tratada com o agente alquilante apropriado (5 eq. como cloreto, brometo ou metano-sulfonato). A mistura reacional é agitada a 70°C por 3 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μ m, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar o produto desejado como um liofilizado incolor.

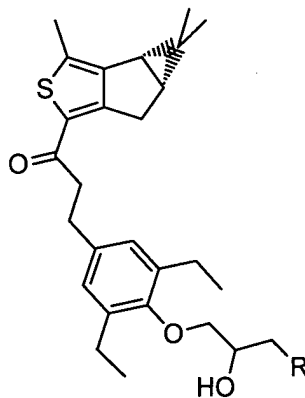
Exemplo	R	Escala (μ mol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
199		20	1,08	463,37
200		20	0,91	446,38
201		20	0,94	472,48
202		20	0,92	488,41



Uma solução de 3-(4-hidróxi-2,3,5-trimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (7,5 mg, 20 μ mol) em isopropanol (0,8 mL) e NaOH aq. 2 N (0,25 mL) é tratada com o agente alquilante apropriado (5 eq. como cloreto, brometo ou metano-sulfonato). A mistura reacional é agitada a 70°C por 3 h antes de ser purificada por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19 mm x 50 mm, 5 μ m, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar o produto desejado como um liofilizado incolor.

Exemplo	R	Escala (μ mol)	LC-MS	
			t_R (min)	[M+H] ⁺
203		20	1,12	457,35
204		20	0,94	440,40
205		20	0,95	482,45

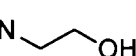
Exemplos 206 a 208



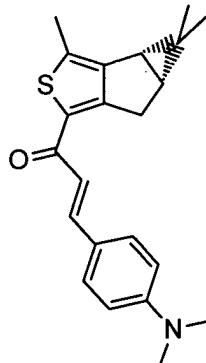
10

a) Uma solução de 3-(3,5-dietil-4-hidróxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-

1-ona (450 mg, 1,18 mmol) em isopropanol (10 mL) e NaOH aq. 3 N (6 mL) é tratada com epicloroidrina (326 mg, 3,53 mmol). A mistura reacional é agitada na rt por 18 h antes de ser diluída com EA (150 mL) e lavada com água. A camada orgânica é seca sobre MgSO₄ e evaporada. Uma alíquota de
 5 3-(3,5-dietil-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona bruta dissolvida em metanol ou etanol é tratada com a amina apropriada (≥4 eq.). A mistura reacional é agitada a 65-70°C por 18 h. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por HPLC prep. para dar os produtos
 10 desejados como uma resina ou liofilizado incolor.

Exemplo	R	Escala (μmol)	LC-MS	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
206	NH ₂	137	0,92	456,26
207	NHCH ₃	137	0,93	470,31
208	HN 	137	0,91	500,30

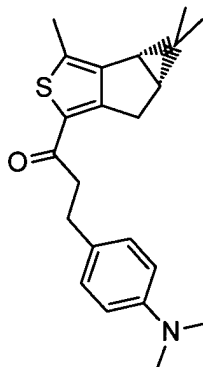
Exemplo 209



Uma solução de 4-dimetil-amino-benzaldeído (72 mg, 0,48 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (88 mg, 0,40 mmol), NaOH (640 mg, 16,0 mmol) em
 15 etanol (5 mL) é agitada na rt por 5 h. A mistura reacional é diluída com água e o pH é ajustado para pH 10 com solução aq. sat. de NaHCO₃. A mistura é extraída com dietil-éter (2x100 mL). Os extratos orgânicos são lavados com água, secos sobre MgSO₄ e evaporados. O produto bruto é cristalizado em dietil-éter/heptano para dar 3-(4-dimetil-amino-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (94
 20

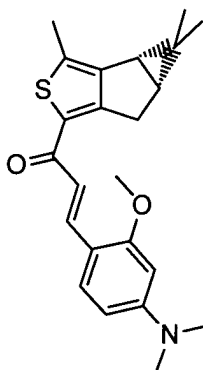
mg) como um sólido laranja; LC-MS: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 352,28$.

Exemplo 210



Uma solução de 3-(4-dimetil-amino-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (94 mg, 0,27 mmol) em etanol (5 mL) é tratada com Pd/C (40 mg, 10% de Pd) e a mistura é agitada na rt por 2 h sob 150 kPa de H₂. A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 1:1 para dar 3-(4-dimetil-amino-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (70 mg) como um óleo amarelo; LC-MS: $t_R = 0,88$ min, $[M+1]^+ = 354,28$.

Exemplo 211

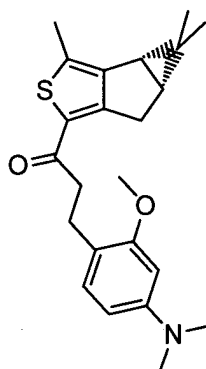


Uma solução de 4-dimetil-amino-2-metóxi-benzaldeído (86 mg, 0,48 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (88 mg, 0,40 mmol), e NaOH (640 mg, 16,0 mmol) em etanol (5 mL) é agitada na rt por 3 h. A mistura reacional é diluída com água e o pH é ajustado para pH 10 com solução aq. sat. de NaHCO₃. A

mistura é extraída com dietil-éter (2x100 mL). Os extratos orgânicos são lavados com água, secos sobre MgSO₄ e evaporados. O produto bruto é cristalizado em dietil-éter/heptano para dar 3-(4-dimetil-amino-2-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-

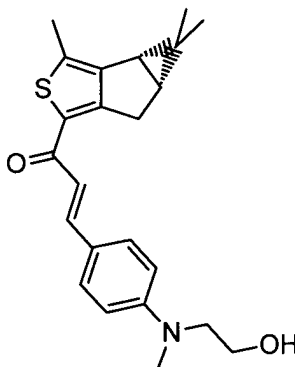
5 propa[a]pentalen-4-il)-propenona (94 mg) como um sólido laranja-amarelo; LC-MS: $t_R = 1,16$ min, $[M+1]^+ = 382,27$.

Exemplo 212



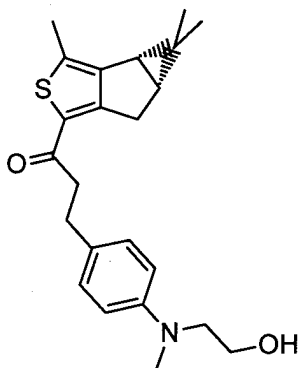
Uma solução de 3-(4-dimetil-amino-2-metóxi-fenil)-1-
 10 ((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (94 mg, 0,25 mmol) em etanol (5 mL) é tratada com Pd/C (40 mg, 10% de Pd) e a mistura é agitada na rt por 2 h sob 150 kPa de H₂. A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 1:1 para dar 3-(4-dimetil-
 15 ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (72 mg) como um óleo amarelo; LC-MS: $t_R = 0,90$ min, $[M+1]^+ = 384,27$.

Exemplo 213



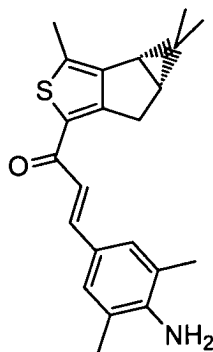
Uma solução de N-metil-N-2-hidróxi-etil-4-aminobenzaldeído (86 mg, 0,48 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (88 mg, 0,40 mmol), e NaOH (640 mg, 16,0 mmol) em etanol (5 mL) é agitada na rt por 18 h. A mistura reacional é diluída com água e o pH é ajustado para pH 10 com solução aq. sat. de NaHCO₃. A mistura é extraída com dietil-éter (2x100 mL). Os extratos orgânicos são lavados com água, secos sobre MgSO₄ e evaporados. O produto bruto é purificado sobre placas de TLC prep. com heptano:EA 1:1 para dar 3-{4-[(2-hidróxi-etil)-metil-amino]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-pro-pa[a]pentalen-4-il)-propenona (88 mg) como um sólido amarelo-vermelho; LC-MS: t_R = 1,07 min, [M+1]⁺ = 382,37.

Exemplo 214



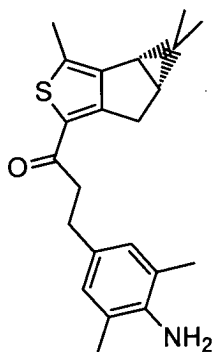
Uma solução de 3-{4-[(2-hidróxi-etil)-metil-amino]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-pro-pa[a]pentalen-4-il)-propenona (88 mg, 0,23 mmol) em etanol (5 mL) e THF (5 mL) é tratada com Pd/C (40 mg, 10% de Pd) e a mistura é agitada na rt por 2 h sob 150 kPa H₂. A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e o produto bruto é purificado sobre placas de TLC prep. com heptano:EA 1:1 para dar 3-{4-[(2-hidróxi-etil)-metil-amino]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (49 mg) como um óleo amarelo; LC-MS: t_R = 0,85 min, [M+1]⁺ = 384,27.

Exemplo 215



Uma solução de 4-amino-3,5-dimetil-benzaldeído (746 mg, 5,0 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (550 mg, 2,5 mmol) in 10% de NaOH em metanol (14 mL) é agitada a 70°C por 1,5 h. A mistura reacional é diluída com água (180 mL) e extraído com EA (2x80 mL). Os extratos orgânicos são secos sobre Na₂SO₄ e evaporada. O produto bruto é purificado por HPLC prep. (Fenomenex Aqua, 75 mm x 30 mm ID, 10 μm, 10-95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (560 mg) como uma resina amarela; LC-MS: t_R = 1,12 min, [M+1]⁺ = 352,24.

Exemplo 216

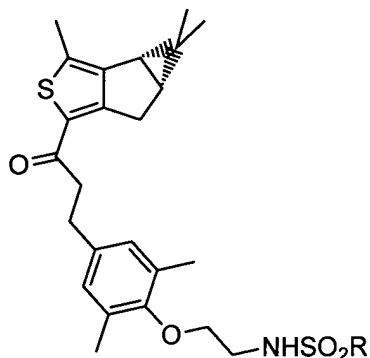


Uma solução de 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (527 mg, 1,5 mmol) em etanol (20 mL) é tratada com Pd/C (400 mg, 10% de Pd) e a mistura é agitada na rt por 18 h sob 100 kPa de H₂. A mistura é filtrada, o filtrado é evaporado e seco para dar 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-

propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (490 mg) como uma resina amarela; LC-MS: $t_R = 0,92$ min, $[M+1]^+ = 354,30$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,80 (s, 2H), 3,47 (s br, 2H), 3,05-2,75 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

5

Exemplos 217 a 222



Uma solução de 3-[4-(2-amino-etóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (20 mg, 0,051 mmol) e DIPEA (10,4 mg, 0,081 mmol) em DCM (2 mL) é tratada com o cloreto de sulfonila ou cloreto de sulfamoíla apropriado (1,2 eq.) e a mistura reacional é agitada na rt por 2 h. O solvente é removido em vácuo e o produto bruto é purificado por HPLC prep. (Waters Zorbax SB AQ, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico). Frações contendo produto são combinadas, diluídas com EA e lavadas com água. A fase orgânica é evaporada e seca para dar o produto desejado como uma resina incolor.

15

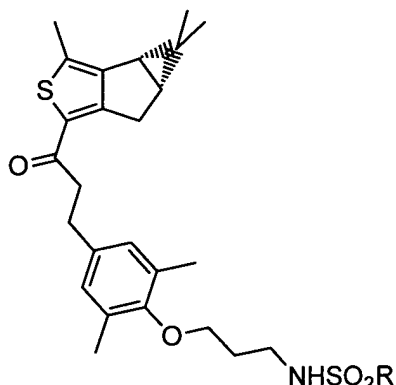
Exemplo	R	Escala (μ mol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
217	-CH ₃	51	1,07	476,04
218	-CH ₂ CH ₃	51	1,12	490,24
219	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	51	1,14	504,25
220	-NH-CH ₂ CH ₃	51	1,07	505,06
221	-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	51	1,14	533,06
222	-N(CH ₃) ₂	51	1,14	505,06

Exemplo 217

1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,87 (s, 2H), 4,84 (t br, J = 6 Hz, 1 H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,02-2,85 (m, 5H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,12 (s,

3H), 0,71 (s, 3H).

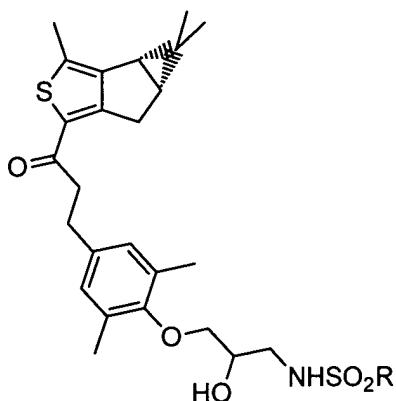
Exemplos 223 a 227



Uma solução de 3-[4-(3-amino-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-
 ((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
 5 il)-propan-1-ona (15 mg, 0,037 mmol) e DIPEA (7,5 mg, 0,059 mmol) em
 DCM (2 mL) é tratada com o cloreto de sulfonila ou cloreto de sulfamoíla
 apropriado (1,2 eq.) e a mistura reacional é agitada na rt por 1 h. O solvente é
 removido em vácuo e o produto bruto é purificado por cromatografia sobre
 placas de TLC prep. com heptano:EA 1:1 para dar o produto desejado como uma
 10 resina amarela pálida.

Exemplo	R	Escala (μ mol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
223	-CH ₃	37	1,06	490,05
224	-CH ₂ CH ₃	37	1,11	504,07
225	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	37	1,15	518,08
226	-NH-CH ₂ CH ₃	37	1,11	519,08
227	-N(CH ₃) ₂	37	1,14	519,05

Exemplos 228 a 230



Uma solução de 3-[4-(3-amino-2-hidróxi-propóxi)-3,5-dimetil-

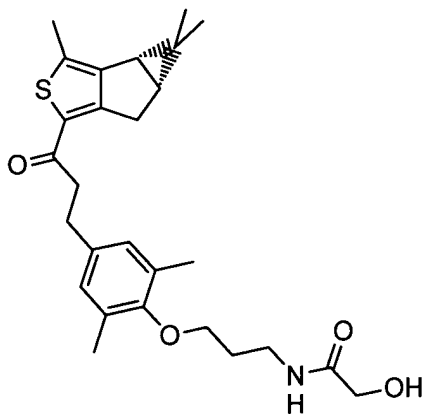
fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (20 mg, 0,049 mmol) em DMSO (2 mL) é tratada com o sal de potássio de sulfonamida apropriado (3 eq.) e a mistura reacional é agitada a 50°C por 20 h. A mistura reacional é separada por HPLC prep. (Water Zorbax SB AQ, 10-95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) para dar o produto desejado como uma resina amarela pálida.

Exemplo	R	Escala (μ mol)	LC-MS	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
228	-CH ₃	49	1,04	506,18
229	-CH ₂ CH ₃	49	1,05	520,23
230	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	49	1,08	534,22

Exemplo 228

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,86 (s, 2H), 4,81 (t br, J = 6 Hz, 1 H), 4,21-4,12 (m, 1 H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 5H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

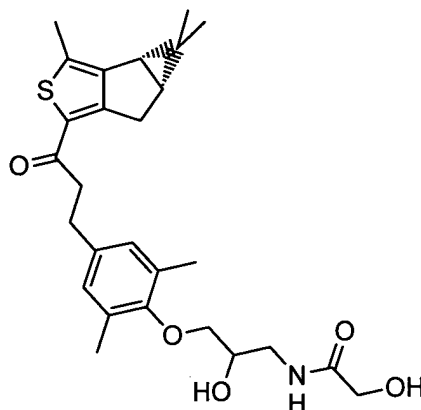
Exemplo 231



Uma solução de 3-[4-(3-amino-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (18 mg, 0,043 mmol, Exemplo 81) em DCM (2 mL) é tratada com DIPEA (22 mg, 0,171 mmol), TBTU (19 mg, 0,06 mmol) e ácido glicólico (5 mg, 0,064 mmol). A mistura é agitada na rt por 1,5 h antes de ser separada por cromatografia sobre placas de TLC prep. com DCM:metanol 9:1 para dar N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-

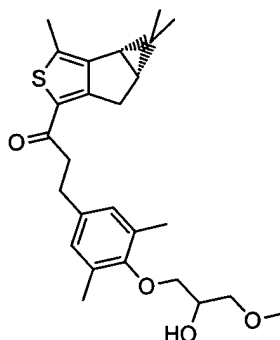
tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-propil)-2-hidróxi-acetamida (7 mg) como um sólido branco; LC-MS: $t_R = 1,01$ min, $[M+1]^+ = 470,07$.

Exemplo 232



5 Em uma solução de 3-[4-(3-amino-2-hidróxi-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (17,6 mg, 42 μ mol) em DCM (2 mL) são adicionados DIPEA (21 mg, 165 μ mol), TBTU (19 mg, 58 μ mol) e ácido hidróxi-acético (5 mg, 62 μ mol) e a mistura reacional é agitada na rt por 1,5 h
10 antes de ser separada sobre placas de TLC prep. com DCM contendo 10% de metanol. Isto dá N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-hidróxi-propil)-2-hidróxi-acetamida (7 mg) como um sólido incolor; LC-MS: $t_R = 0,98$ min, $[M+1]^+ = 486,04$.

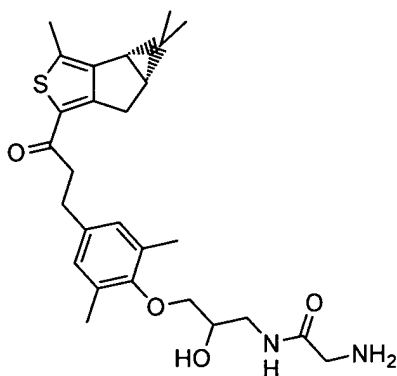
15 Exemplo 233



3-[4-(2-Hidróxi-3-metóxi-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-

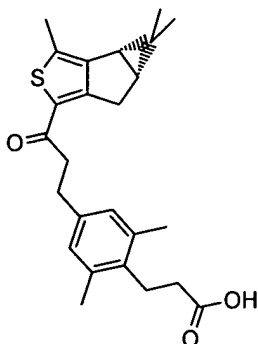
il)-propan-1-ona é preparada por tratamento de 3-(3,5-dimetil-4-oxiranil-metóxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona com metilato de sódio em metanol a 65°C por 16 h analogamente ao procedimento dado em Exemplo 99; LC-MS: $t_R = 1,10$ min, $[M+1]^+ = 443,18$.

Exemplo 234



Uma solução de 3-[4-(3-amino-2-hidróxi-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (70 mg, 0,164 mmol, Exemplo 99) em DCM (3 mL) é tratada com DIPEA (85 mg, 0,655 mmol), TBTU (74 mg, 0,23 mmol) e terc-butóxi-carbonil-glicina (43 mg, 0,246 mmol) e a mistura reacional é agitada na rt por 1 h. A mistura é diluída com EA e lavada com NaHCO₃ sat. aq. e salmoura. O extrato orgânico é seco sobre MgSO₄, filtrado e evaporado. O resíduo é dissolvido em DCM (2 mL) e TFA (0,1 mL) é adicionado. A mistura é agitada na rt por 3 h antes de outra porção de TFA (0,02 mL) ser adicionada. Agitação é continuada por 1 h. A mistura é diluída com EA, lavada duas vezes com um solução aq. sat. de NaHCO₃, seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto é purificado por cromatografia sobre placas de TLC prep. com DCM:metanol 9:1 para dar 2-amino-N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-hidróxi-propil)-acetamida (3 mg) como uma resina incolor; LC-MS: $t_R = 0,86$ min, $[M+1]^+ = 485,33$.

Exemplo 235



a) Em uma solução gelada de 4-hidróxi-3,5-dimetilbenzaldeído (6,0 g, 40 mmol) em DCM (60 mL) e piridina (10 mL), anidrido de ácido trifluorometano-sulfônico (12,4 g, 44 mmol) é adicionado durante um período de 20 min. Sob completitude da adição, o banho de gelo é removido e a reação é agitada por mais 2 h na rt. A mistura é diluída com EA (200 mL), lavada três vezes com água, seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 4:1 para dar 4-formil-2,6-dimetil-fenil-éster de ácido trifluorometano-sulfônico (5,9 g) como um óleo incolor; LC-MS: $t_R = 1,04$ min.

b) Em uma solução agitada do triflato acima (5,8 g, 20,6 mmol) em DMF seca (75 mL) são seqüencialmente adicionados trietil-amina (4,16 g, 41,1 mmol), acrilato de metila (17,7 g, 206 mmol), DPPP (466 mg, 1,13 mmol) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (231 mg, 1,03 mmol) sob nitrogênio. A mistura é agitada a 115°C por 5 h, esfriada para rt, diluída com dietil-éter (350 mL) e lavada duas vezes com HCl aq. 1 N e uma vez com um solução aq. sat. de NaHCO_3 . O extrato orgânico é seco sobre MgSO_4 , filtrado e evaporado. O resíduo é purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 5:1 para dar metil-éster de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acrílico (3,6 g) como um líquido incolor; LC-MS: $t_R = 0,96$ min.

c) Uma suspensão de metil-éster de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acrílico (3,6 g, 16,5 mmol) em metanol (70 mL) e 1,25 N aq. NaOH (45 mL) é agitada na rt por 1 h. O metanol é evaporado e a solução aq. é extraída duas vezes com DCM. A camada aq. é acidulada com HCl aq. 2 N

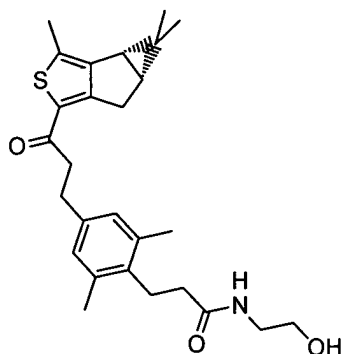
e extraída duas vezes com EA. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO_4 , filtrados e evaporados. O sólido obtido é recristalizado em EA (100 mL) para dar ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acrílico (2,4 g) como um sólido branco; LC-MS: $t_R = 0,84$ min.

5 d) Uma solução de 1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (150 mg, 0,681 mmol) e ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acrílico (140 mg, 0,681 mmol) em NaOH metanólico (7 mL, 10 g NaOH/100 mL metanol) é agitada na rt por 3 dias. A
 10 mistura é esfriada para 0°C e então neutralizada com HCl aq. 2 N. A mistura é diluída com DCM e lavada com água seguido por salmoura. O extrato orgânico é seco sobre MgSO_4 , filtrado e evaporado. O produto bruto é purificado por HPLC prep. (Grom-Sil 120 ODS-4-HE, 30 mm x 75 mm, 10 μm , acetonitrila/água(0,5% de HCOOH), 30% a 95% de acetonitrila) para dar
 15 ácido 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenil]-fenil}-acrílico (110 mg) como um sólido amarelo; LC-MS: $t_R = 1,13$ min, $[\text{M}+1]^+ = 407,32$.

e) Em uma solução de ácido 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenil]-fenil}-acrílico (106 mg, 0,261 mmol) em etanol (10 mL) e
 20 DIPEA (90 μL), Pd/C (50 mg, 10% de Pd, umedecido com 50% de água) é adicionado e a mistura é agitada na rt sob 1.000 kPa de H_2 durante a noite. O catalisador é filtrado e o filtrado é evaporado. O produto bruto é purificado por HPLC prep. (Grom-Sil 120 ODS-4-HE, 30 mm x 75 mm, 10 μm , acetonitrila/água (0,5% de HCOOH), 20% a 95% de acetonitrila) para dar
 25 ácido 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-propiônico (69 mg) como um óleo incolor; LC-MS: $t_R = 1,11$ min, $[\text{M}+1]^+ = 411,26$; ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 3,02-2,83 (m, 7H), 2,80 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,71

8s, 3H).

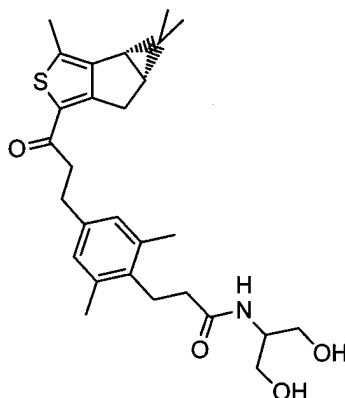
Exemplo 236



5
 Em uma solução de ácido 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-propionico (10 mg, 22 μmol) em DMF (0,5 mL), TBTU (8 mg, 24 μmol) e DIPEA (10 mg, 72,6 μmol) são adicionados. A mistura é agitada na rt por 5 min antes de etanol-amina (7 mg, 110 μmol) ser adicionada. Agitação é continuada por 16 h na rt. A mistura é diluída com acetonitrila (0,5 mL) e ácido fórmico (25 μL) e separada por HPLC prep.
 10 (Waters SymmetryC18 19 mm x 50 mm, 5 μm , 80% a 0% de água (0,5% de HCOOH) em acetonitrila) para dar 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidróxi-etil)-propionamida (7 mg) como uma resina incolor; LC-MS: $t_R = 1,03$ min, $[M+1]^+ = 454,35$.

15

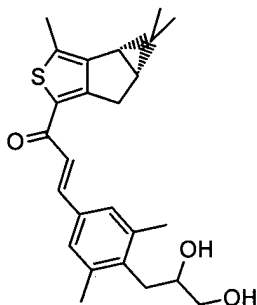
Exemplo 237



3-{2,6-Dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidróxi-1-

hidróxi-metil-etil)-propionamida é preparada analogamente ao Exemplo 236 usando serinol em vez de etanol-amina; LC-MS: $t_R = 0,98$ min, $[M+1]^+ = 484,42$.

Exemplo 238



- 5 a) Uma solução de 2,5-dibromoxileno (8,0 g, 30,3 mmol) em
 dietil-éter (120 mL) é esfriada para -78°C e então tratada com n-butil-lítio (20
 mL, 1,6 M in hexano). Após agitação por 40 min, DMF (6 mL) é lentamente
 adicionada. A mistura é aquecida para rt e agitada por 1 h. A mistura é
 esfriada de novo para -78°C antes que outra porção de n-butil-lítio (5 mL)
 10 fosse adicionada. A mistura reacional é permitida aquecer para rt e é extraída
 por outra hora. A reação é interrompida pela adição de HCl aq. 5%. A mistura
 é extraída com EA, e o extrato é concentrado em vácuo. O produto bruto é
 purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 5:1 para dar 4-
 bromo-3,5-dimetil-benzaldeído (8,2 g) como um sólido branco.
- 15 b) Uma solução de 4-bromo-3,5-dimetil-benzaldeído (8,15 g,
 38,25 mmol), ácido p-tolueno-sulfônico (50 mg) e 1,3-propanodiol (9,5 mL)
 em tolueno (100 mL) é aquecida para 110°C por 3 h. O frasco de reação é
 equipado com uma aparelhagem Dean-Stark e aquecimento é continuado a
 110°C por 16 h. A mistura reacional é esfriada para rt, lavada com NaHCO_3
 20 sat. aq. e o solvente é removido em vácuo. O produto bruto é purificado por
 CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 9:1 para dar 2-(4-bromo-3,5-
 dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (5,97 g) como um óleo incolor.
- c) O reagente de Grignard correspondente é preparado a parti
 de 2-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (2,5 g, 9,22 mmol) e Mg (258

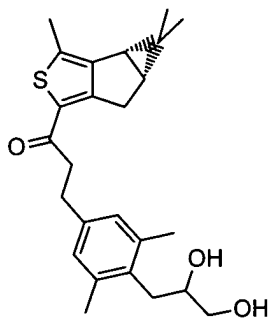
mg, 10,6 mmol) em THF (50 mL). Neste reagente brometo de alila (1,23 g, 10,14 mmol) é adicionado em gotas na rt. A mistura reacional torna-se quente (40°C) e é agitada por 16 h. A reação é interrompida pela adição de água. A mistura é extraída com EA. O extrato orgânico é seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com heptano:EA 10:1 para dar 2-(4-alil-3,5-dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (1,8 g) como um óleo incolor; LC-MS: $t_R = 1,02$ min, $[M+1]^+ = 233,22$, ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,12 (s, 2H), 5,94-5,80(m, 1H), 5,44 s, 1H), 4,95 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 1,8, 17,0 Hz, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 8H).

d) Uma solução de 2-(4-alil-3,5-dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (790 mg, 3,4 mmol) em acetona (10 mL) é tratada com OsO₄ (1 mL de uma solução 2,5% em terc-butanol), hidrato de NMO (551 mg, 4,08 mmol) e água (0,5 mL). A mistura é agitada na rt por 2,5 h antes de ser diluída com DCM, lavada com solução aq. de ácido cítrico 10% (2x50 mL), seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto é cristalizado em DCM/heptano para dar 3-(4-[1,3]dioxan-2-il-2,6-dimetil-fenil)-propano-1,2-diol (335 mg) como um pó cinza; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,15 (s, 2H), 5,42 8s, 1H), 4,26 (dd, J = 4,6, 10,6 Hz, 2H), 3,98 (dt, J_d = 1,8 Hz, J_t = 12,3 Hz, 2H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 2,9, 11,1 Hz, 1 H), 3,55 (dd, J = 7,0 11,1 Hz, 1 H), 2,88 (dd, J = 8,8, 14,1 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 5,3, 13,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,30-2,14 (m, 2H), 1,90 (s br, 2H).

e) Uma solução de 1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (220 mg, 1,0 mmol) e 3-(4-[1,3]dioxan-2-il-2,6-dimetil-fenil)-propano-1,2-diol (300 mg, 1,25 mmol) em etanol (2 mL) e HCl 5 N em isopropanol (1 mL) é agitada na rt durante a noite. A mistura reacional é diluída com DCM e lavada com água. O extrato orgânico é seco sobre MgSO₄, filtrado e evaporada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com EA para dar 3-[4-(2,3-di-

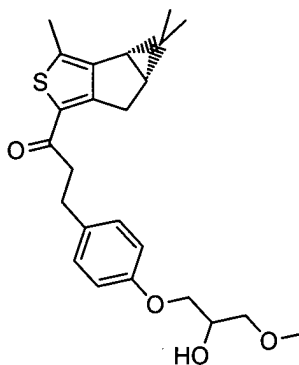
hidróxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (265 mg) como cristais amarelos; LC-MS: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ = 411,24$

Exemplo 239



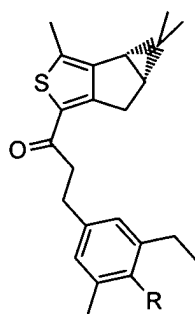
5 Em uma solução de 3-[4-(2,3-di-hidróxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propenona (260 mg, 0,63 mmol) em etanol (5 mL) e THF (5 mL), Pd/C (80 mg, 10% de Pd) é adicionado. A mistura é agitada na
 10 rt sob 180 kPa de H₂ por 18 h antes de ser filtrada e concentrada. O produto bruto é purificado por CC sobre gel de sílica eluindo com EA:heptano 4:1 para dar 3-[4-(2,3-di-hidróxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (220 mg) como um sólido incolor; LC-MS: $t_R = 1,03$ min, $[M+1]^+ = 413,28$.

Exemplo 240



15 3-[4-(2-Hidróxi-3-metóxi-propóxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona é preparada analogamente ao Exemplo 99; LC-MS: $t_R = 1,07$ min, $[M+1]^+ = 415,18$.

Exemplos 241 a 247



Os seguintes Exemplos são preparados analogamente aos

Exemplos anteriores:

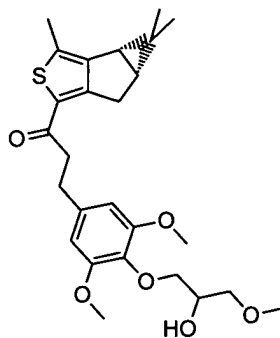
Exemplo	R	Preparado analogamente ao Exemplo	LC-MS	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
241		69	0,95	440,44
242		76	0,96	482,43
243		233	1,13	457,45
244		232	1,00	500,20
245		235	1,12	425,37
246		236	1,06	468,44
247		237	1,00	498,38

Exemplo 245

5

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,91 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,02-2,91 (m, 7H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,64 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

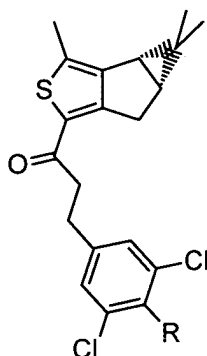
Exemplo 248



3-[4-(2-Hidróxi-3-metóxi-propóxi)-3,5-dimetóxi-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona é preparada analogamente ao Exemplo 99; LC-MS: $t_R = 1,06$ min, $[M+1]^+ = 475,18$.

5

Exemplos 249 a 252

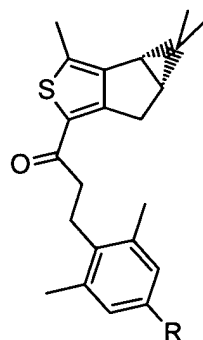


Os seguintes Exemplos são preparados analogamente aos

Exemplos anteriores:

Exemplo	R	Preparado analogamente ao Exemplo	LC-MS	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
249		69	0,95	466,27
250		75	0,97	492,34
251		76	0,95	508,33
252		233	1,13	483,28

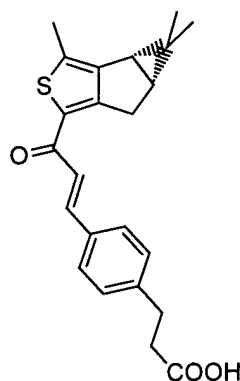
Exemplo 253



O seguinte Exemplo é preparado analogamente ao Exemplo anterior:

Exemplo	R	Preparado analogamente ao Exemplo	LC-MS	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
253		233	1,11	443,32

Exemplo 254



a) Em uma solução de ácido 3-(4-formil-fenil)-acrílico (2,8 g, 16 mmol) em etanol (120 mL) e DIPEA (3 mL), Pd/C (350 mg, 10% de Pd) é adicionado e a mistura é agitada na rt por 2 h sob 1 atm de H₂. A mistura é filtrada através de celite e o filtrado é evaporado para deixar ácido 3-(4-hidróxi-metil-fenil)-propiónico (2,18 g) como um óleo incolor; ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 12,1 (s br, 1H), 7,22-7,10 (m, 4H), 5,06 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,52-2,46 (m, 2H + solvente).

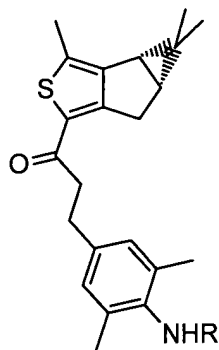
b) Em uma solução de ácido 3-(4-hidróxi-metil-fenil)-propiónico (720 mg, 4 mmol) em etanol (20 mL), MnO₂ (350 mg, 4 mmol) é adicionado e a suspensão resultante é agitada a 80°C por 16 h antes de outra porção de MnO₄ (500 mg, 5,7 mmol) ser adicionada. Agitação é continuada a 80°C por 2 dias. A mistura é filtrada através de celite e o solvente do filtrado é

evaporado para dar ácido 3-(4-formil-fenil)-propiónico bruto (500 mg) como um óleo amarelo; LC-MS: $t_R = 0,72$ min.

c) Uma solução de 1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-
 5 hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-etanona (176 mg, 0,8 mmol), ácido 3-
 (4-formil-fenil)-propiónico (142 mg, 0,8 mmol) e NaOH (2,24 g, 56 mmol)
 em metanol (20 mL) é agitada a 70°C por 1 h. A mistura é diluída com água
 (400 mL) e o pH é ajustado para pH 2 por adição de HCl aq. 2 N. A solução é
 extraída duas vezes com DCM e os extratos orgânicos combinados são secos
 sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto é purificado por
 10 HPLC prep. (Waters Xterra MS18 30 mm x 75mm, 10 μm, 90% a 5% de água
 contendo 0,5% de ácido fórmico em acetonitrila) para dar ácido 3-{4-[3-oxo-
 3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-
 4-il)-propenil]-fenil}-propiónico (125 mg) como uma resina amarela; LC-MS:
 $t_R = 1,07$ min, $[M+1]^+ = 381,18$.

15

Exemplos 255 a 259



Em uma solução de 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-
 ((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
 il)-propan-1-ona (7 mg, 0,02 mmol, Exemplo 216) e o agente alquilante
 apropriado (5 eq.) em DMF (0,5 mL), NaHCO₃ (25 mg) e NaI (5 mg) são
 20 adicionados. A mistura é agitada a 120°C por 3 h, esfriada para rt, diluída com
 ácido acético (0,2 mL) e separada por HPLC prep. (Waters Symmetry C18 19
 mm x 50 mm, 5 μm, 10% a 95% de acetonitrila em água contendo 0,5% de
 ácido fórmico) para dar os produtos desejados como resinas incolores a
 amarelas pálidas.

Exemplo 260: Ensaio de GTP γ S para determinar valores de EC₅₀

Ensaaios de ligação de GTP γ S são realizados em placas de microtítulo de 96 cavidades (Nunc, 442587) em um volume final de 200 μ L, usando preparações de membrana de células CHO expressando receptor S1P1 recombinante de humano. Condições de ensaio são Hepes 20 mM (Fluka, 54461), NaCl 100 mM (Fluka, 71378), MgCl₂ 5 mM (Fluka, 63064), BSA 0,1% (Calbiochem, 126609), GDP 1 μ M (Sigma, G-7127), DMSO 2,5% (Fluka, 41644), ³⁵S-GTP γ S 50 pM (Amersham Biosciences, SJ1320). O pH é 7,4. Compostos de teste são dissolvidos e diluídos em DMSO100% e pré-incubados na temperatura ambiente por 30 min em 150 μ L de tampão de ensaio acima, na ausência de ³⁵S-GTP γ S. Após diluição de 50 μ L de ³⁵S-GTP γ S, o ensaio é incubado por 1 h na temperatura ambiente. O ensaio é terminado por transferência da mistura reacional para uma placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) usando uma coletor de células da Packard Biosciences, e as placas são lavadas com Na₂HPO₄ /NaH₂PO₄ (70%/30%) 10 mM, gelado, seco, vedadas no fundo e, após adição de 25 μ L de MicroScint20 (Packard Biosciences, pedido no. 6013621), vedadas no topo. ³⁵S-GTP γ S ligado em membrana é medido com um TopCount de Packard Biosciences.

EC₅₀ é a concentração de agonista induzindo 50% da ligação de ³⁵S-GTP γ S específica máxima. A ligação específica é determinada pela subtração da ligação não-específica da ligação máxima. A ligação máxima é a quantidade cpm ligada na placa Multiscreen na presença de 10 μ M de S1P. Ligação não-específica é a quantidade ligação na ausência de um agonista no ensaio.

Tabela 1 mostra os valores de EC₅₀ de alguns compostos da presente invenção. Os valores de EC₅₀ foram determinados de acordo com o método descrito acima.

Tabela 1:

Composto do Exemplo	EC ₅₀ [nM]
1	12
2	3
13	13
31	6
37	58
48	2
60	1,4
64	4
96	1,0
99	1,1
149	2
175	28
233	2,3
234	2,7
237	2,9
239	0,8
244	1,1

Exemplo 261: Avaliação de eficácia *in vivo*

A eficácia dos compostos de Fórmula (I) é avaliada pela medição de linfócitos circulantes após administração oral de 3 a 30 mg/kg de um composto de Fórmula (I) a ratos machos normotensivos Wistar. Os animais são alojados em condições de clima controlado com um ciclo de claro/escuro de 12 h, e têm acesso livre à ração de rato normal e água potável. Sangue é coletado antes e 3, 6 e 24 h após administração de droga. Sangue inteiro é submetido à hematologia usando o sistema Advia Hematology (Bayer Diagnostics, Zürich, Suíça).

Todos os dados são apresentados como média \pm SEM. Análises estatísticas são realizadas por análise de variância (ANOVA) usando Statistica (StatSoft) e o procedimento de Student-Newman-Keuls para comparações múltiplas. A hipótese nula é rejeitada quando $p < 0,05$.

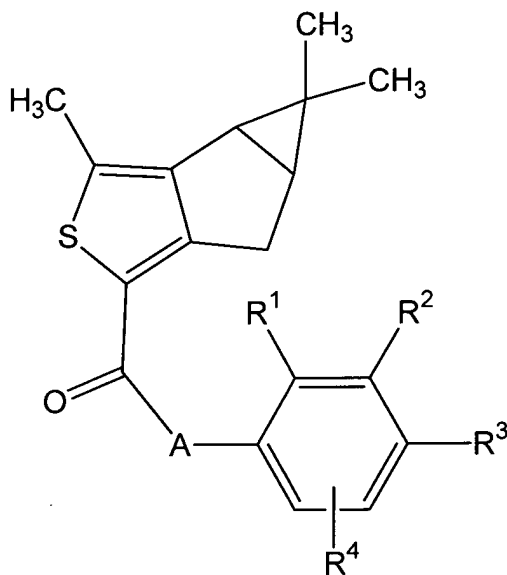
Como um exemplo, Tabela 2 mostra o efeito sobre as contagens de linfócitos 6 h após a administração oral de 10 mg/kg de dois compostos da presente invenção a ratos machos normotensivos Wistar em comparação com um grupo de animais tratados apenas com veículo.

Tabela 2:

Composto de Exemplo	Contagens de linfócitos
71	-68%
82	-59%
107	-59%

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de tiofenos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

5 na qual

A representa $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, -CH=CH- , $\text{-NH-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-O-}$, ou $\text{-CH}_2\text{-NH-}$;

R^1 representa hidrogênio, C_{1-5} -alquila, C_{1-5} -alcóxi, ou halogênio;

10 R^2 representa hidrogênio, C_{1-5} -alquila, C_{1-5} -alcóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, ou halogênio;

15 R^3 representa 2,3-di-hidróxi-propila, $\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_k\text{-NR}^{31}\text{R}^{32}$, (ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (C_{1-5} -alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, 2- [(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C_{1-5} -alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 3- [(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(azetidina-3- ácido carboxílico C_{1-5} -alquil-éster)-1-il]-propila, (ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, (C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-

20

il]-etila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-
 [(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido
 pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-
 propila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propila,
 5 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido
 pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, -CH₂-(CH₂)_n-COOH, -CH₂-(CH₂)_n-
 CONR³¹R³², -CO-NHR³¹, 1-(1-(3-carbóxi-azetidínil))-2-acetila, 1-(1-(2-
 carbóxi-pirrolidínil))-2-acetila, 1-(1-(3-carbóxi-pirrolidínil))-2-acetila, 1-(1-
 (3-carbóxi-azetidínil))-3-propionila, 1-(1-(2-carbóxi-pirrolidínil))-3-
 10 propionila, 1-(1-(3-carbóxi-pirrolidínil))-3-propionila, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-
 NR³¹R³², 2-hidróxi-3-metóxi-propóxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR³¹R³², 2-pirrolidin-1-
 il-etóxi, 3-pirrolidin-1-il-propóxi, 2-piperazin-1-il-etóxi, 244-(C₁₋₅-alquila)-
 piperazin-1-il]-etóxi, 2-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etóxi, 3-piperazin-1-
 il-propóxi, 3-[4-(C₁₋₅-alquila)-piperazin-1-il]-propóxi, 3-[4-(2-hidróxi-etil)-
 15 piperazin-1-il]-propóxi, 2-morfolin-4-il-etóxi, 3-morfolin-4-il-propóxi, 2-
 [(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido
 azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-
 etóxi, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-
 [(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido
 20 pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etóxi, 2-
 [(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etóxi, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-
 propóxi, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi,
 3-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de
 ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(ácido pirrolidina-2-
 25 carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-
 carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 3-[(3-
 hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, -O-CH₂-CON R³¹R³², 1-(1-(3-carbóxi-
 azetidínil))-1-oxo-2-etóxi, 1-(1-(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-
 2-etóxi, 1-(1-(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etóxi, 3-

carbamoil-propóxi, 3-(C₁₋₅-alquil-carbamoil)propóxi, 3-(2-hidróxi-etil-carbamoil)propóxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-N R³¹R³², 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propóxi, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propóxi, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-pirrolidin-1-il-propóxi, 2-hidróxi-3-piperazin-1-il-propóxi, 2-hidróxi-3-[4-(C₁₋₅-alquila)-piperazin-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi, -NR³¹R³², -NHCO-R³¹, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R³³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R³³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR³⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴, OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR³⁴, ou -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴;

R³¹ representa hidrogênio, metila, etila, n-propila, isopropila, 2-hidróxi-etila, 2-hidróxi-1-hidróxi-metil-etila, 2-C₁₋₅-alcóxi-etila, 3-hidróxi-propila, 3-C₁₋₅-alcóxi-propila, 2-aminoetila, 2-(C₁₋₅-alquil-amino)etila, 2-(di-(C₁₋₅-alquila)amino)etila, carbóxi-metila, C₁₋₅-alquil-carbóxi-metila, 2-carbóxi-etila, ou 2-(C₁₋₅-alquil-carbóxi)etila;

R³² representa hidrogênio, metila, ou etila;

R³³ representa metila, etila, propila, isopropila, butila, 2-hidróxi-etila, 2-metóxi-etila, metil-amino, etil-amino, propil-amino, isopropil-amino, n-butil-amino, ou dimetil-amino;

R³⁴ representa hidróxi-metila, hidróxi-etila, amino-metila, metil-amino-metila, dimetil-amino-metila, amino-etila, 2-metil-amino-etila, ou 2-dimetil-amino-etila;

k representa o número inteiro 1, 2, ou 3;

m representa o número inteiro 1 ou 2;

n representa 0, 1, ou 2; e

R^4 representa hidrogênio, C_{1-5} -alquila, metóxi ou halogênio;

e isômeros configuracionais tais como enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros tais como racematos, 5 diastereômeros, misturas de diastereômeros, racematos diastereoméricos, e misturas de racematos diastereoméricos, bem como sais e complexos de solvente de tais compostos, e formas morfológicas.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 representa 2,3-di-hidróxi-propila, $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{31}R^{32}$, 10 (ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (C_{1-5} -alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C_{1-5} -alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(C_{1-5} -alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, (ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il- 15 metila, (pirrolidina-3-ácido carboxílico C_{1-5} -alquil-éster)-1-il-metila, (ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, (C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, 2-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina- 20 2-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(C_{1-5} -alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{31}R^{32}$, $-CO-NHR^{31}$, 1-(1-(3-carbóxi-azetidínil))-2-acetila, 1-(1-(2-carbóxi-pirrolidínil))-2- 25 acetila, 1-(1-(3-carbóxi-pirrolidínil))-2-acetila, 1-(1-(3-carbóxi-azetidínil))-3-propionila, 1-(1-(2-carbóxi-pirrolidínil))-3-propionila, 1-(1-(3-carbóxi-pirrolidínil))-3-propionila, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$, 2-hidróxi-3-metóxi-propóxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{31}R^{32}$, 2-pirrolidin-1-il-etóxi, 3-pirrolidin-1-il-propóxi, 2-piperazin-1-il-etóxi, 244-(C_{1-5} -alquila)-piperazin-1-il]-etóxi, 2-[4-

(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etóxi, 3-piperazin-1-il-propóxi, 3-[4-(C₁₋₅-alquila)-piperazin-1-il]-propóxi, 3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propóxi, 2-morfolin-4-il-etóxi, 3-morfolin-4-il-propóxi, 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(pirrolidina-2-ácido carboxílico C₁₋₅-alquil-éster)-1-il]-etóxi, 2-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etóxi, 2-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etóxi, 3-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico C₁₋₅-alquil-éster)-1-il]-propóxi, 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, -O-CH₂-CONR³¹R³², 1-(1-(3-carbóxi-azetidínil))-1-oxo-2-etóxi, 1-(1-(pirrolidina-2-ácido carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etóxi, 1-(1-(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etóxi, 3-carbamoil-propóxi, 3-(C₁₋₅-alquil-carbamoil)propóxi, 3-(2-hidróxi-etil-carbamoil)propóxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR³¹R³², 3-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propóxi, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propóxi, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-pirrolidin-1-il-propóxi, 2-hidróxi-3-piperazin-1-il-propóxi, 2-hidróxi-3-[4-(C₁₋₅-alquila)-piperazin-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi, -NR³¹R³², -NHCO-R³¹, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R³³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -OCH₂-(CH₂)_m-

$\text{NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{OCH}_2\text{-CF(OH)-CH}_2\text{-NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_k\text{-NHCOR}^{34}$, $-\text{(CH}_2\text{)}_n\text{CH(OH)-CH}_2\text{-NHCOR}^{34}$, $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NHCOR}^{34}$, ou $-\text{OCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NHCOR}^{34}$, nas quais R^{31} , R^{32} , R^{33} e R^{34} são como definidos na reivindicação 1, e R^4 representa hidrogênio, C_{1-5} -alquila ou halogênio.

5 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que os compostos representados na Fórmula (1) constituem o isômero (1aS, 5aR) do derivado 1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentaleno.

10 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que A representa $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que A representa $-\text{NH-CH}_2-$.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que A representa $-\text{CH}_2\text{-O-}$.

15 7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^1 representa hidrogênio, e R^2 e R^4 representam um grupo metila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^4 está na posição orto com relação a R^3 .

20 9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^1 representa hidrogênio, R^2 representa um grupo metila, e R^4 representa um grupo etila na posição orto com relação a R^3 .

25 10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^1 representa hidrogênio, R^2 representa um grupo metóxi, e R^4 representa cloro ou fluoro ambos na posição orto com relação a R^3 .

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^1 representa hidrogênio, R^2 representa

um grupo metila e R^4 representa cloro na posição orto com relação a R^3 .

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 3 a 11, caracterizado pelo fato de que R^3 representa 2,3-di hidróxi-propila, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_k\text{-NR}^{31}\text{R}^{32}$, (ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il-metila, 2-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(azetidina-3-ácido carboxílico C₁₋₅-alquil-éster)-1-il]-propila, (ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il-metila, (ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, (C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il-metila, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etila, 3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propila, $\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$, $\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CONR}^{31}\text{R}^{32}$, -CO-NHR^{31} ou $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{CH(OH)-CH}_2\text{-NR}^{31}\text{R}^{32}$ e nos quais R^{31} e R^{32} são como definidos na reivindicação 1.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R^3 representa $\text{-OCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-pirrolidin-1-il-etóxi, 3-pirrolidin-1-il-propóxi, 2-piperazin-1-il-etóxi, 2-[4-(C₁₋₅-alquil)-piperazin-1-il]-etóxi, 2-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etóxi, 3-piperazin-1-il-propóxi, 3-[4-(C₁₋₅-alquil)-piperazin-1-il]-propóxi, 3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propóxi, 2-morfolin-4-il-etóxi, 3-morfolin-4-il-propóxi, 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(pirrolidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-

carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etóxi, 2-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etóxi, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, -O-CH₂-CONR³¹R³², 3-carbamoil-propóxi, 3-(C₁₋₅-alquil-carbamoil)propóxi, 3-(2-hidróxi-etil-carbamoil)propóxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-N R³¹R³², 3-[(azetidina-3-ácido carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propóxi, 3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propóxi, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(C₁₋₅-alquil-éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-pirrolidin-1-il-propóxi, 2-hidróxi-3-piperazin-1-il-propóxi, 2-hidróxi-3-[4-(C₁₋₅-alquil)-piperazin-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-propóxi, ou 2-hidróxi-3-morfolin-4-il-propóxi e nos quais R³¹ e R³² são como definidos na reivindicação 1.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R³ representa -OCH₂-(CH₂)_m-NR³¹R³², -O-CH₂-CONR³¹R³², ou -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR³¹R³², nos quais R³¹ representa metila ou 2-hidróxi-etila, e R³² representa hidrogênio.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R³ representa -OCH₂-(CH₂)_m-NR³¹R³², 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(ácido pirrolidina-3-

carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-etóxi, 2-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etóxi, 2-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-etóxi, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, -O-CH₂-CONR³¹R³², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR³¹R³², 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidróxi-propóxi, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(2-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-[(3-hidróxi-pirrolidina)-1-il]-propóxi, 2-hidróxi-3-pirrolidin-1-il-propóxi, 2-hidróxi-3-piperazin-1-il-propóxi, 2-hidróxi-3-[4-(C₁₋₅-alquil)-piperazin-1-il]-propóxi e nos quais R³¹ e R³² são como definidos na reivindicação 1.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R³ representa -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R³³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R³³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR³⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR³⁴, ou -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴ e nos quais R³³ e R³⁴ são como definidos na reivindicação 1.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

3-[4-(3-amino-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-[4-(3-metil-amino-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-{4-[3-(2-hidróxi-etil-amino)-propil]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-{4-[3-(2-hidróxi-1-hidróxi-metil-etil-amino)-propil]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-

4-il)-propan-1-ona,

ácido 1-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-
hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-benzil}-azetidina-3-
carboxílico,

5 ácido 3-(2-hidróxi-3-{2-metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-tri-
metil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-
propil-amino)-propiônico,

3[3-cloro-4-(2-hidróxi-3-metil-amino-propóxi)-fenil]-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
10 il)-propan-1-ona,

ácido 3-(3-{2-cloro-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-
hidróxi-propil-amino)-propiônico,

3[3,5-dimetil-4-(2-metil-amino-etóxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-
15 1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-
1-ona,

3-[4-(2-dimetil-amino-etóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-
1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-
1-ona,

20 3-{4-[2-(2-hidróxi-etil-amino)-etóxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propan-1-ona,

3-{4-[2-(2-hidróxi-1-hidróxi-metil-etil-amino)-etóxi]-3,5-di-
metil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-
25 propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3[3,5-dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-
1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-
1-ona,

ácido 1-(2-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-

1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil)-
azetidina-3-carboxílico,

3-{4-[3-(2-hidróxi-etil-amino)-propóxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
5 il)-propan-1-ona,

ácido (3-{2,6-di metil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-tri metil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-propil-
amino)-acético,

3-[4-(3-amino-2-hidróxi-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-
10 ((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propan-1-ona,

3-[4-(2-hidróxi-3-metil-amino-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propan-1-ona,

15 3-{4-[2-hidróxi-3-(2-hidróxi-etil-amino)-propóxi]-3,5-dimetil-
fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]
pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-{4[2-hidróxi-3-(2-hidróxi-1-hidróxi-metil-etil-amino)-
propóxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-
20 3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

ácido (3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-
hidróxi-propil-amino)-acético,

ácido 1-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
25 1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-
hidróxi-propil)- azetidina-3-carboxílico,

2-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-
tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-acetamida,

2-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-

tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-N-(2-hidróxi-
etil)-acetamida,

3-{3-etil-4[2-hidróxi-3-(2-hidróxi-etil-amino)-propóxi]-5-
metil-fenil}-1-((1aR,5aS)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-
5 propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-[3-cloro-5-metóxi-4-(2-metil-amino-etóxi)-fenil]-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propan-1-ona,

3[3-cloro-4-(2-dimetil-amino-etóxi)-5-metóxi-fenil]-1-
10 ((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propan-1-ona,

3-{3-cloro-4-[2-(2-hidróxi-etil-amino)-etóxi]-5-metóxi-fenil}-
1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-
4-il)-propan-1-ona,

15 ácido 1-(2-{2-cloro-6-metóxi-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-
trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-
fenóxi}-etil)-azetidina-3- carboxílico,

3-{3-cloro-4-[3-(2-hidróxi-etil-amino)-propóxi]-5-metóxi-
fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-
20 propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-{3-cloro-4-[2-hidróxi-3-(2-hidróxi-etil-amino)-propóxi]-5-
metóxi-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-
propa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

25 ácido 3-(3-{2-cloro-6-metóxi-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-
trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-
fenóxi}-2-hidróxi-propil-amino)-propiónico,

3[3-cloro-4-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-5-metil-fenil]-1-
((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
il)-propan-1-ona,

N-(2-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil)-metano-sulfonamida,

5 (2-{2,6-di metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil)-amida de ácido etano-sulfônico,

(2-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-etil)-amida de ácido propano-1-sulfônico,

10 N-(3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-propil)-1-metano-sulfonamida,

15 N-(3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-hidróxi-propil)-metano-sulfonamida,

(3-{2,6-di metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-hidróxi-propil)-amida de ácido etano-sulfônico,

20 (3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-hidróxi-propil)-amida de ácido propano-1-sulfônico,

N-(3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-hidróxi-propil)-2-hidróxi-acetamida, e

25 N-(3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-propil)-2-hidróxi-acetamida.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

3-[4-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-
 ((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-
 il)-propan-1-ona,

5 2-amino-N-(3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-
 trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-
 fenóxi}-2-hidróxi-propil)-acetamida,

3-{2,6-dimetil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-
 tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidróxi-1-
 hidróxi-metil-etil)-propionamida,

10 3-[4-(2,3-di-hidróxi--propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aR,5aS)-
 1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-
 1-ona,

15 N-(3-{2-etil-6-metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
 1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenóxi}-2-
 hidróxi-propil)-2-hidróxi-acetamida,

3-{2-etil-6-metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
 1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-
 hidróxi-etil)-propionamida,

20 3-{2-etil-6-metil-4[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-
 1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-
 hidróxi-1-hidróxi-metil-etil)-propionamida,

3[3,5-dicloro-4-(2-hidróxi-3-metóxi-propóxi)-fenil]-1-
 ((1aS,5aR)-1,1,2-tri metil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-
 4-il)-propan-1-ona,

25 3-[4-(2-hidróxi-etil-amino)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-
 1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-
 1-ona, e

3-[4-(3-hidróxi-propil-amino)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-
 1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetra-hidro-3-tia-ciclo-propa[a]pentalen-4-il)-propan-

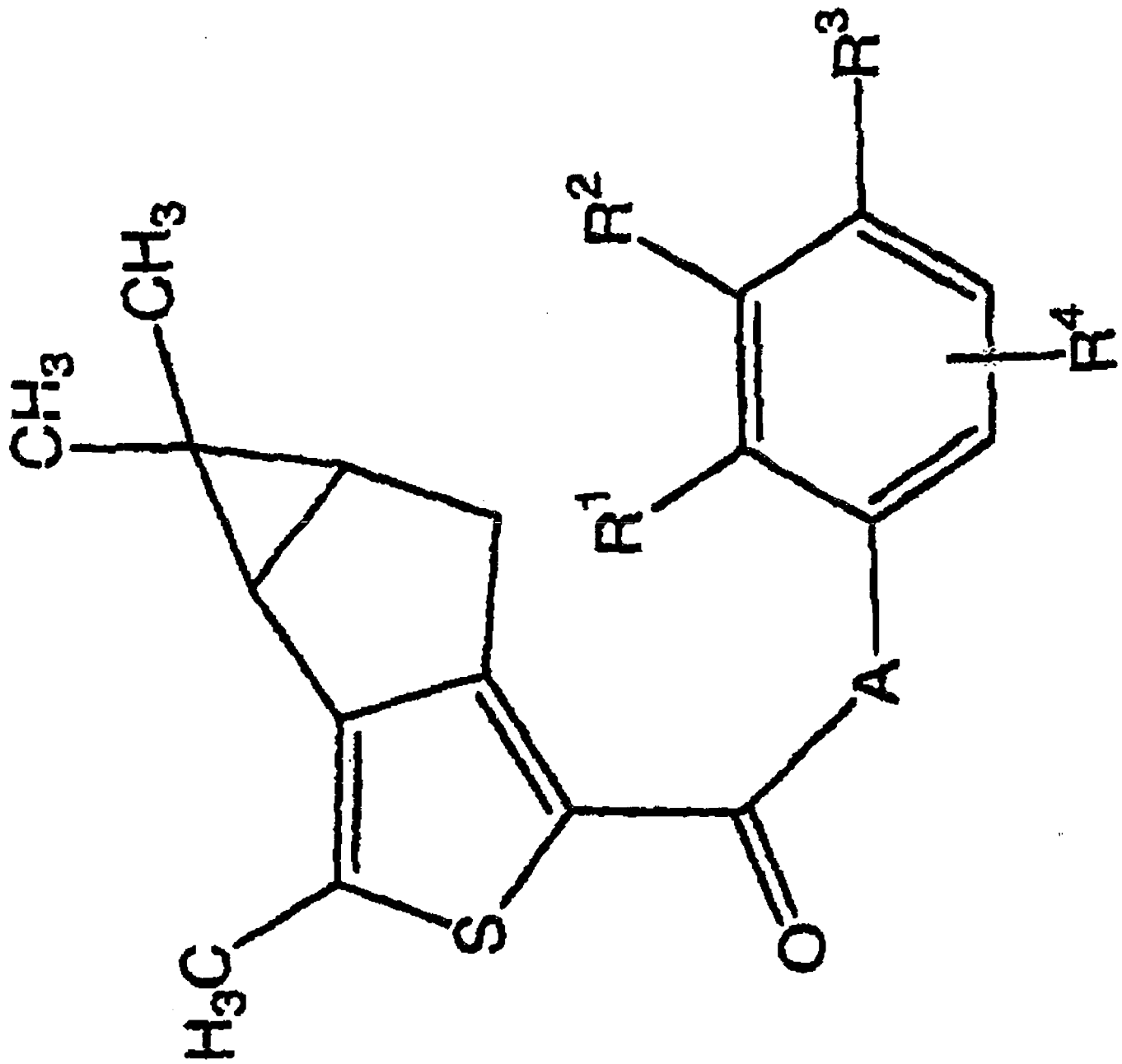
1-ona.

19. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19, caracterizado(a) pelo fato de ser para ser usado(a) como um medicamento.

10 21. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para a prevenção ou o tratamento de doenças ou distúrbios associadas(os) com um sistema imune ativado.

15 22. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de ser para a prevenção ou o tratamento de doenças ou distúrbios selecionadas(os) do grupo consistindo de rejeição de órgãos transplantados selecionados de rim, fígado, coração e pulmão; doenças de enxerto-versus-hospedeiro ocasionadas por transplante de célula-tronco; síndromes autoimunes selecionadas de artrite reumatóide, esclerose múltipla, psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e tireoidite de Hashimoto; e dermatite atópica.



RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

5 A invenção refere-se aos novos derivados de tiofeno, à preparação deles e ao uso deles como compostos farmacologicamente ativos. Os citados compostos particularmente atuam como agentes imunossuppressores.