

(11) Número de Publicação: **PT 2239253 E**

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

(51) Classificação Internacional:

C07D 207/333 (2013.01) **A61K 31/40**
(2013.01)
A61K 31/4155 (2013.01) **A61K 31/422**
(2013.01)
A61K 31/4245 (2013.01) **A61K 31/427**
(2013.01)
A61K 31/428 (2013.01) **A61K 31/433** (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01) **A61K 31/497**
(2013.01)
A61K 31/5355 (2013.01) **A61K 31/5377**
(2013.01)
A61P 3/04 (2013.01) **A61P 3/10** (2013.01)
A61P 9/00 (2013.01) **A61P 9/10** (2013.01)
A61P 13/12 (2013.01) **A61P 25/00** (2013.01)
A61P 25/02 (2013.01) **A61P 27/02** (2013.01)
A61P 43/00 (2013.01)

(22) Data de pedido: **2009.02.04**

(30) Prioridade(s): **2008.02.06 JP 2008026519**
2008.12.10 JP 2008314479

(43) Data de publicação do pedido: **2010.10.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.06.19**
177/2013

(73) Titular(es):

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
3-5-1, NIHONBASHI HONCHO CHUO-KU TOKYO
103-8426 JP

(72) Inventor(es):

AKIHIRO FURUKAWA JP
TAKEHIRO FUKUZAKI JP
YUKARI ONISHI JP
HIDEKI KOBAYASHI JP
TAKESHI HONDA JP

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

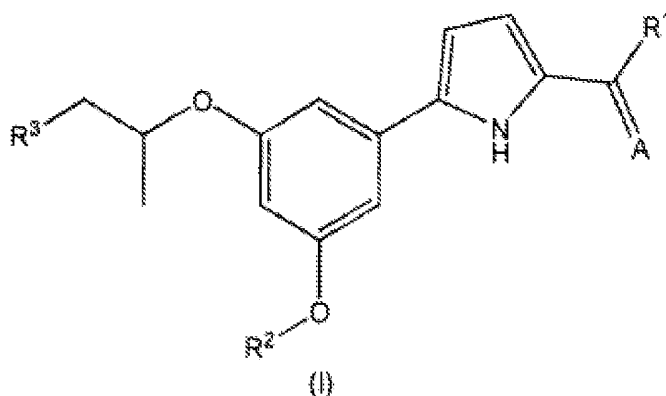
(54) Epígrafe: **NOVO DERIVADO DE FENILPIRROLE**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO RELACIONA-SE COM UM COMPOSTO OU UM SEU SAL FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEL TENDO SUPERIOR ACTIVIDADE DE ACTIVAÇÃO DA GLUCOQUINASE, E É UM COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA GERAL (I), OU UM SEU SAL FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEL: [EM QUE, A REPRESENTA, POR EXEMPLO, UM ÁTOMO DE OXIGÉNIO OU UM ÁTOMO DE ENXOFRE, R1 REPRESENTA, POR EXEMPLO, UM GRUPO ALQUILO(C1-C6), UM GRUPO ALCOXILO(C1-C6) OU UM GRUPO ALQUILO(C1-C6) HALOGENADO, A E R1 CONJUNTAMENTE COM O ÁTOMO DE CARBONO A ELES LIGADO FORMAM UM GRUPO HETEROCÍCLICO QUE PODE ESTAR SUBSTITUÍDO COM 1 A 3 GRUPOS SELECIONADOS INDEPENDENTEMENTE A PARTIR DO GRUPO DE SUBSTITUINTES $\&\#61537$;, R2 REPRESENTA UM GRUPO FENILO QUE PODE ESTAR SUBSTITUÍDO COM 1 A 5 GRUPOS SELECIONADOS INDEPENDENTEMENTE A PARTIR DO GRUPO DE SUBSTITUINTES OU UM GRUPO HETEROCÍCLICO QUE PODE ESTAR SUBSTITUÍDO COM 1 A 3 GRUPOS SELECIONADOS INDEPENDENTEMENTE A PARTIR DO GRUPO DE SUBSTITUINTES , R3 REPRESENTA UM GRUPO HIDROXILO OU UM GRUPO ALCOXILO(C1-C6), E O GRUPO DE SUBSTITUINTES $\&\#61537$ CONSISTE, POR EXEMPLO, NUM ÁTOMO DE HALOGÉNEO, UM GRUPO ALQUILO(C1-C6), UM GRUPO ALQUILO(C1-C6) SUBSTITUÍDO COM 1 OU 2 GRUPOS HIDROXILO, UM GRUPO ALQUIL(C1-C6)-SULFONILO, E UM GRUPO REPRESENTADO PELA FÓRMULA -V-NR₅R₆ (EM QUE V REPRESENTA UM GRUPO CARBONILO OU UM GRUPO SULFONILO, E R₅ E R₆ PODEM SER IGUAIS OU DIFERENTES E REPRESENTAM RESPECTIVAMENTE UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO OU UM GRUPO ALQUILO(C1-C6), OU R₅ E R₆ CONJUNTAMENTE COM O ÁTOMO DE AZOTO A ELES LIGADO FORMAM UM HETEROCICLO SATURADO COM 4 A 6 MEMBROS QUE PODE ESTAR SUBSTITUÍDO COM 1 OU 2 GRUPOS SELECIONADOS INDEPENDENTEMENTE A PARTIR DE UM GRUPO ALQUILO(C1-C6) E UM GRUPO HIDROXILO, E O HETEROCICLO SATURADO COM 4 A 6 MEMBROS PODE CONTER ADICIONALMENTE UM ÁTOMO DE OXIGÉNIO OU ÁTOMO DE AZOTO)].

RESUMO**"NOVO DERIVADO DE FENILPIRROLE"**

A presente invenção relaciona-se com um composto ou um seu sal farmacologicamente aceitável tendo superior actividade de activação da glucoquinase, e é um composto representado pela fórmula geral (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável:



[em que,

A representa, por exemplo, um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre, R¹ representa, por exemplo, um grupo alquilo(C₁-C₆), um grupo alcoxilo(C₁-C₆) ou um grupo alquilo(C₁-C₆) halogenado, A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado formam um grupo heterocíclico que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α , R² representa um grupo fenilo que pode estar substituído com 1 a 5 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α ou um grupo heterocíclico que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados inde-

pendentemente a partir do Grupo de Substituintes α , R^3 representa um grupo hidroxilo ou um grupo alcoxilo(C_1-C_6), e o Grupo de Substituintes α consiste, por exemplo, num átomo de halogéneo, um grupo alquilo(C_1-C_6), um grupo alquilo(C_1-C_6) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo, um grupo alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, e um grupo representado pela fórmula $-V-NR^5R^6$ (em que V representa um grupo carbonilo ou um grupo sulfonilo, e R^5 e R^6 podem ser iguais ou diferentes e representam respectivamente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_6), ou R^5 e R^6 conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um heterociclo saturado com 4 a 6 membros que pode estar substituído com 1 ou 2 grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo alquilo(C_1-C_6) e um grupo hidroxilo, e o heterociclo saturado com 4 a 6 membros pode conter adicionalmente um átomo de oxigénio ou átomo de azoto)].

DESCRIÇÃO

"NOVO DERIVADO DE FENILPIRROLE"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção relaciona-se com um composto fenilpirrole, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, que tem superior actividade activadora da glucoquinase e é útil como terapêutico para a diabetes e semelhantes.

TÉCNICA ANTERIOR

A glucoquinase (abreviada como GK na presente descrição; EC 2.7.1.1) é um dos quatro tipos de hexoquinases (hexoquinase IV) encontrados nos mamíferos. As hexoquinases são enzimas que catalisam a conversão da glucose em glucose-6-fosfato na primeira fase do sistema da glicólise nas células, e a expressão da GK está localizada principalmente nas células do fígado e beta pancreáticas. Nas células beta pancreáticas, a GK funciona como um mecanismo de detecção da concentração da glucose extracelular que regula a secreção de insulina estimulada pela glucose, enquanto no fígado, a reacção enzimática da GK serve como o passo limitador de taxa para regular reacções subsequentes tais como a glicólise e a síntese de glicogénio. Embora a GK encontrada no fígado e a encontrada nas

células beta pancreáticas difiram na sequência consistindo de 15 aminoácidos a partir do N-terminus devido a uma diferença na montagem, as suas propriedades enzimáticas são idênticas. Por contraste com as actividades enzimáticas dos três tipos de hexoquinases diferentes da GK (tipos I, II e III) que se tornam saturadas a uma concentração da glucose de 1 mM ou menos, a GK apresenta uma baixa afinidade para a glucose, e o seu valor de K_m está próximo do nível fisiológico da glucose no sangue de 8 mM a 15 mM. Assim, a aceleração do mecanismo do metabolismo da glucose intracelular mediado pela GK ocorre em resposta a alterações nos níveis da glucose no sangue variando desde os níveis da glucose no sangue normais (cerca de 5 mM) até aos níveis da glucose no sangue pós-prandiais (10 mM a 15 mM).

A hipótese de que a GK funciona como um sensor da glucose nas células do fígado e nas células beta pancreáticas tem sido há muito tempo advogada (Documentos Não-Patente 1 a 3). Recentes descobertas da investigação têm demonstrado que a GK na realidade desempenha um importante papel na manutenção da homeostase da glucose sistémica, comprovando assim esta hipótese. Por exemplo, ratinhos nos quais o gene da glucoquinase tenha sido anulado apresentam sintomas proeminentes de hiperglicemia e morrem rapidamente após o nascimento, enquanto foi observado que ratinhos hetero-deficientes da GK tinham deficiente tolerância para a glucose e reduzida secreção de insulina estimulada pela glucose (Documento Não Patente 4). Por outro lado, foi observado que ratinhos normais que

exprimiam excessivamente a GK demonstravam níveis de glucose no sangue diminuídos e conteúdo aumentado de glicogénio no fígado, e estes fenómenos eram similares aos dos ratinhos nos quais a diabetes foi induzida artificialmente (Documento Não Patente 5).

Adicionalmente, a GK também funciona como um sensor da glucose em humanos, e tem sido demonstrado por investigação recente desempenhar um papel importante na manutenção da homeostase da glucose. Têm sido descobertas anomalias nos genes da GK de linhagens familiares exibindo uma forma de diabetes de tipo I referida como diabetes do adulto iniciada na juventude (MODY 2), e foi observada claramente uma correlação entre estes casos e a actividade da GK (Documento Não Patente 6). Por outro lado, têm também sido encontradas linhagens familiares que possuem uma mutação que aumenta a actividade da GK, e têm sido observados sintomas de hipoglicémia do jejum acompanhada de concentrações elevadas de insulina plasmática em tais linhagens familiares (Documento Não Patente 7). Com base nestes relatórios, a GK desempenha um papel importante na regulação da glucose no sangue pelo funcionamento como um sensor da glucose nos mamíferos, incluindo humanos. Assim, as substâncias tendo actividade activadora da GK são consideradas como sendo úteis como fármacos para o tratamento de doenças glicometabólicas incluindo a diabetes mellitus do tipo II. Dado que se pode esperar que as substâncias que activam a GK simultaneamente demonstram actividade promotora da recaptação da glucose e actividade

inibidora da libertação de glucose no fígado bem como actividade promotora da secreção de insulina nas células beta pancreáticas em particular, elas são vaticinadas como sendo capazes de demonstrar potentes efeitos terapêuticos incapazes de serem alcançados com os fármacos existentes.

Tem sido determinado recentemente que a GK do tipo das células beta pancreáticas como sendo expressa, sendo localizada no hipotálamo ventromedial (VMH) do cérebro de ratos. O VMH tem sido conhecido convencionalmente como sendo o sítio de neurónios que respondem à concentração de glucose. Por contraste com a diminuição da tomada de comida quando é administrada glucose ao ventrículo de ratos, a tomada de comida é acelerada quando o metabolismo da glucose é inibido pela administração do análogo da glucose, glucosamina (Documento Não Patente 8). Experiências electrofisiológicas têm demonstrado que os neurónios que respondem à glucose são activados respondendo a alterações fisiológicas nas concentrações de glucose (5 mM a 20 mM), e tem sido determinado que a glucoquinase funciona similarmente como um sensor da glucose nos tecidos periféricos (Documento Não Patente 9). Assim, as substâncias que dão origem à activação da glucoquinase não apenas no fígado e nas células beta pancreáticas, mas também no VMH podem ser vaticinadas como demonstrando actividade diminuidora da glucose no sangue bem como actividade que corrige a obesidade, a qual é considerada como sendo um problema associado a numerosos pacientes com diabetes mellitus do tipo II.

Com base nas descrições supracitadas, as substâncias tendo actividade activadora da GK são úteis como terapêuticas e preventivas para a diabetes, ou como terapêuticas e preventivas de complicações crónicas da diabetes, incluindo a retinopatia diabética, nefropatia diabética, neuropatia diabética, doença isquémica do coração e arteriosclerose.

Adicionalmente, embora uma pluralidade de compostos tendo actividade activadora da GK tenham sido relatados no passado, todos estes têm estruturas diferentes das do composto da presente invenção. Por exemplo, embora o Documento de Patente 1 descreva um composto tendo uma estrutura de amida como um seu constituinte essencial, o composto da presente invenção tem uma estrutura de pirrole em vez de uma estrutura de amida como um seu constituinte essencial. Adicionalmente, embora o Documento de Patente 2 descreva um composto tendo um pirrole condensado, o composto da presente invenção tem um pirrole não condensado como um seu constituinte essencial. Além disso, embora o Documento de Patente 3 descreva um composto tendo uma espécie pirazole 3,5-di-substituído ou 1,2,4-triazole, este difere da estrutura pirrole 2,5-di-substituído da presente invenção. Embora uma pluralidade de compostos tendo actividade activadora da GK tenham sido relatados em adição aos descritos nas publicações acima, todos estes têm estruturas diferentes das do composto da presente invenção (veja-se, por exemplo, os Documentos de Patente 4 a 15 e os Documentos Não Patente 10 e 11).

[Documento de Patente 1] Fascículo da Publicação
Internacional N.º WO2005/080359

[Documento de Patente 2] Fascículo da Publicação
Internacional N.º WO2007/031739

[Documento de Patente 3] Fascículo da Publicação
Internacional N.º WO2007/061923

[Documento de Patente 4] Fascículo da Publicação
Internacional N.º WO2000/058293

[Documento de Patente 5] Fascículo da Publicação
Internacional N.º WO2003/080585

[Documento de Patente 6] Fascículo da Publicação
Internacional N.º WO2005/066145

[Documento de Patente 7] Fascículo da Publicação
Internacional N.º WO2005/090332

[Documento de Patente 8] Fascículo da Publicação
Internacional N.º WO2006/112549

[Documento de Patente 9] Fascículo da Publicação
Internacional N.º WO2007/007886

[Documento de Patente 10] Fascículo da Publicação
Internacional N.º WO2007/037534

[Documento de Patente 11] Fascículo da Publicação Internacional N.º WO2007/053765

[Documento de Patente 12] Fascículo da Publicação Internacional N.º WO2007/117381

[Documento de Patente 13] Fascículo da Publicação Internacional N.º WO2005/044801

[Documento de Patente 14] Fascículo da Publicação Internacional N.º WO2007/053662

[Documento de Patente 15] Fascículo da Publicação Internacional N.º WO2008/136428

[Documento Não Patente 1] Am J Physiol. 1984 Sep; 247(3 Pt 2):R527-36.

[Documento Não Patente 2] Diabetes. 1986 Jan; 35(1):61-7.

[Documento Não Patente 3] Diabetes. 1986 Oct; 35(10):1163-73.

[Documento Não Patente 4] Cell. 1995 Oct 6; 83(1):69-78.

[Documento Não Patente 5] Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Jul 9; 93(14):7225-30.

[Documento Não Patente 6] Nature. 1992 Apr 23; 356(6371):721-2.

[Documento Não Patente 7] N Engl J Med. 1998 Jan 22; 338(4):226-30.

[Documento Não Patente 8] Life Sci. 1985 Dec 30; 37(26):2475-82.

[Documento Não Patente 9] Diabetes. 2006 Feb; 55(2):412-20. Erratum em: Diabetes. 2006 Mar; 55(3):862.

[Documento Não Patente 10] Science. 2003 Jul 18; 301(5631):370-3.

[Documento Não Patente 11] J Biol Chem. 2006 Dec 8; 281(49):37668-74. Epub 2006 Oct 6.

DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

[Problemas a Serem Resolvidos Pela Invenção]

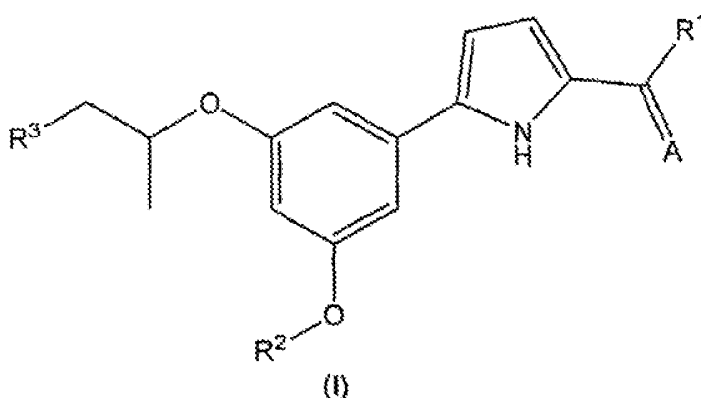
Um objectivo da presente invenção é o de proporcionar um novo derivado de fenilpirrole e um activador da GK que utiliza este novo derivado de fenilpirrole, e particularmente para proporcionar um terapêutico e preventivo da diabetes e da tolerância debilitada para a glucose. Como um resultado da condução de estudos extensos sobre compostos tendo actividade

activadora da GK, os inventores da presente invenção descobriram que um composto fenilpirrole tendo uma estrutura química específica tem superior actividade activadora da GK. Adicionalmente, o composto da presente invenção tem superior selectividade para a GK, baixa toxicidade e poucos efeitos secundários. Os inventores da presente invenção também descobriram que este composto fenilpirrole é útil como um ingrediente activo de um fármaco para o tratamento e/ou prevenção de doenças seleccionadas a partir do grupo consistindo de diabetes, tolerância debilitada para a glucose, diabetes gestacional, complicações crónicas da diabetes (incluindo neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética e macroangiopatia diabética) e síndrome metabólica. A presente invenção foi completada com base nas descobertas supracitadas.

[Meios para Resolver os Problemas]

A presente invenção relaciona-se com:

(1) Um composto tendo a fórmula geral (I):



em que,

A representa um grupo representado pela fórmula $=\text{NOR}^4$, um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre,

R^4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$),

R^1 representa um grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), um grupo alcoxilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), um grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) halogenado, um grupo alcoxilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) halogenado, um grupo amino, um grupo mono-alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino, um grupo mono-alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino halogenado, um grupo di-(alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$))-amino ou um grupo di-(alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) halogenado)-amino, ou

A e R^1 conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado formam um grupo heterocíclico que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α ,

R^2 representa um grupo fenilo que pode estar substituído com 1 a 5 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α ou um grupo heterocíclico que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α ,

R^3 representa um grupo hidroxilo ou um grupo alcoxilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), e

o Grupo de Substituintes α representa o grupo de substituintes seleccionados a partir de um átomo de halogéneo, um grupo alquilo(C₁-C₆), um grupo alquilo(C₁-C₆) halogenado, um grupo alcenilo(C₂-C₆), um grupo alcinilo(C₂-C₆), um grupo hidroxilo, um grupo alquilo(C₁-C₆) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo, um grupo alcoxilo(C₁-C₆), um grupo alcoxilo(C₁-C₆) halogenado, um grupo (alcoxilo(C₁-C₆))-(alquilo(C₁-C₆)), um grupo (alcoxilo(C₁-C₆))-(alcoxilo(C₁-C₆)), um grupo formilo, um grupo carboxilo, um grupo alquil(C₂-C₇)-carbonilo, um grupo alcoxi(C₂-C₇)-carbonilo, um grupo alquil(C₂-C₇)-carboniloxilo, um grupo alcoxi(C₂-C₇)-carboniloxilo, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-amino, um grupo di-(alquilo(C₁-C₆))amino, um grupo tioalquilo(C₁-C₆), um grupo alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, um grupo cicloalquil(C₃-C₆)-sulfonilo, um grupo hidroxialquil(C₁-C₆)-sulfonilo, um grupo (alcoxilo(C₁-C₆))-(alquil(C₁-C₆)-sulfonilo), um grupo representado pela fórmula $-V-NR^5R^6$ (em que V representa um grupo carbonilo ou um grupo sulfonilo, e R⁵ e R⁶ podem ser iguais ou diferentes e representam respectivamente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C₁-C₆), ou R⁵ e R⁶ conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um heterociclo saturado com 4 a 6 membros que pode estar substituído com 1 ou 2 grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo alquilo(C₁-C₆) e um grupo hidroxilo, e o heterociclo saturado com 4 a 6 membros pode conter adicionalmente um átomo de oxigénio ou átomo de azoto), um grupo mono-alquil(C₂-C₇)-carbonilamino, um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarboniloxilo, um grupo di-(alquilo(C₁-C₆))aminocarboniloxilo, um grupo mono-alcoxi(C₂-C₇)-

carbonilamino, um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, um grupo ciano, um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo opcionalmente substituído com um grupo alquilo(C₁-C₆) na posição 5, um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo opcionalmente substituído com um grupo alquilo(C₁-C₆) na posição 5, e um grupo oxo]

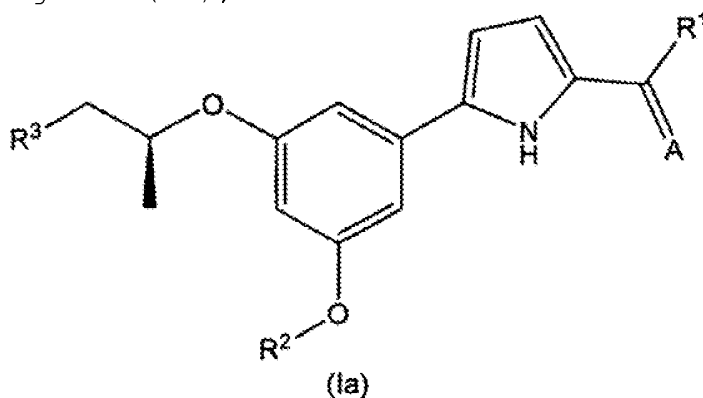
ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

(2) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em (1) acima, em que

O Grupo de Substituintes α representa o grupo de substituintes seleccionados a partir de um átomo de halogéneo, um grupo alquilo(C₁-C₆), um grupo alquilo(C₁-C₆) halogenado, um grupo alcenilo(C₂-C₆), um grupo alcinilo(C₂-C₆), um grupo hidroxilo, um grupo alquilo(C₁-C₆) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo, um grupo alcoxilo(C₁-C₆), um grupo alcoxilo(C₁-C₆) halogenado, um grupo (alcoxilo(C₁-C₆))-(alquilo(C₁-C₆)), um grupo (alcoxilo(C₁-C₆))-(alcoxilo(C₁-C₆)), um grupo formilo, um grupo carboxilo, um grupo alquil(C₂-C₇)-carbonilo, um grupo alcoxi(C₂-C₇)-carbonilo, um grupo alquil(C₂-C₇)-carboniloxilo, um grupo alcoxi(C₂-C₇)-carboniloxilo, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-amino, um grupo di-(alquilo(C₁-C₆))-amino, um grupo tio-alquilo(C₁-C₆), um grupo alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, um grupo cicloalquil(C₃-C₆)-sulfonilo, um grupo hidroxialquil(C₁-C₆)-sulfonilo, um grupo (alcoxilo(C₁-C₆))-(alquil(C₁-C₆)-sulfonilo), um grupo representado pela fórmula -V-NR⁵R⁶ (em que V representa um

grupo carbonilo ou um grupo sulfonilo, e R^5 e R^6 podem ser iguais ou diferentes e representam respectivamente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_6), ou R^5 e R^6 conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um heterociclo saturado com 4 a 6 membros que pode estar substituído com 1 ou 2 grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo alquilo(C_1-C_6) e um grupo hidroxilo, e o heterociclo saturado com 4 a 6 membros pode adicionalmente conter um átomo de oxigénio ou um átomo de azoto), um grupo mono-alquil(C_2-C_7)-carbonilamino, um grupo mono-alquil(C_1-C_6)-aminocarboniloxilo, um grupo di-(alquilo(C_1-C_6))-aminocarboniloxilo, um grupo mono-alcoxi(C_2-C_7)-carbonilamino, um grupo mono-alquil(C_1-C_6)-sulfonilamino, um grupo ciano, um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo opcionalmente substituído com um grupo alquilo(C_1-C_6) na posição 5, e um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo opcionalmente substituído com um grupo alquilo(C_1-C_6) na posição 5;

(3) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em (1) ou (2) acima, em que a fórmula geral (I) é uma fórmula geral (Ia);



(4) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (3) acima, em que A é um átomo de oxigénio;

(5) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (4) acima, em que R¹ é um grupo alquilo(C₁-C₆), um grupo alco-xilo(C₁-C₆) ou um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-amino halogenado;

(6) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (4) acima, em que R¹ é um grupo metilo ou um grupo 2-clo-roetilamino;

(7) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (4) acima, em que o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 2-piridilo, um grupo 5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo ou um grupo 1,3-benzotiazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes γ , e

o Grupo de Substituintes γ indica o grupo consistindo de um átomo de halogéneo, um grupo alquilo(C₁-C₆), um grupo alquilo(C₁-C₆) halogenado, um grupo alquilo(C₁-C₆) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo, um grupo alco-xilo(C₁-C₆), um grupo carboxilo, um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo, um grupo di-(alquilo(C₁-C₆))-aminocarbo-nilo e um grupo hidroxilo;

(8) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (3) acima, em que o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-hidroxilmetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-4-hidroxi-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-

4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*R*)-5-hidroxi-metil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo ou um grupo 5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazin-2-ilo;

(9) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (3) acima, em que o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*R*)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxi-etil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*S*)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*R*)-5-hidroxi-metil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo ou um grupo 5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazin-2-ilo;

(10) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (3) acima, em que o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R, 5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R, 5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo ou um grupo (4R, 5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo;

(11) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (10) acima, em que R² é um grupo fenilo que pode estar substituído com 1 a 5 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ ou um grupo 2-piridilo, um grupo 3-piridilo ou um grupo 2-pirazinilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ , e

o Grupo de Substituintes δ indica o grupo consistindo de um átomo de halogéneo, um grupo alquilo(C_1-C_6), um grupo alquilo(C_1-C_6) halogenado, um grupo alquilo(C_1-C_6) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo, um grupo alquil(C_2-C_7)-carbonilo, um grupo alcoxi(C_2-C_7)-carbonilo, um grupo alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, um grupo representado pela fórmula $-V-NR^5R^6$ (em que V representa um grupo carbonilo ou um grupo sulfonilo, e R^5 e R^6 podem ser iguais ou diferentes e representam respectivamente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_6), ou R^5 e R^6 conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um heterociclo saturado com 4 a 6 membros que pode estar substituído com 1 ou 2 grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo alquilo(C_1-C_6) e um grupo hidroxilo, e o heterociclo saturado com 4 a 6 membros pode conter adicionalmente um átomo de oxigénio ou um átomo de azoto), um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo substituído opcionalmente com um grupo alquilo(C_1-C_6) na posição 5, e um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo substituído opcionalmente com um grupo alquilo(C_1-C_6) na posição 5;

(12) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (10) acima, em que R^2 é um grupo 4-metilsulfonilfenilo, um grupo 4-(1-azetidínil)carbonil-2-fluorofenilo, um grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidínil)-carbonilfenilo, um grupo 5-(1-azetidínil)-carbonil-3-cloro-2-piridilo, um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-(4-metil-1-piperazinil)-carbonil-2-pirazinilo, um grupo 2-metilaminocarbonil-5-

piridilo, um grupo 2-metilaminossulfonil-5-piridilo ou um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo;

(13) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (10) acima, em que R^2 é um grupo 4-metilsulfonilfenilo, um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo ou um grupo 5-(1-azetidínil)carbonil-3-cloro-2-piridilo;

(14) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (13) acima, em que R^3 é um grupo hidroxilo ou um grupo metoxilo;

(15) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em (1) acima, em que a fórmula geral (I) é a fórmula geral (Ia), A é um átomo de oxigénio, R^1 é um grupo alquilo(C_1-C_6), um grupo alcoxilo(C_1-C_6) ou um grupo monoalqui(C_1-C_6)-amino halogenado, R^2 é um grupo fenilo que pode estar substituído com 1 a 5 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ ou um grupo 2-piridilo, um grupo 3-piridilo ou um grupo 2-pirazinilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ , e R^3 é um grupo hidroxilo ou um grupo metoxilo;

(16) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em (1) acima, em que a fórmula geral (I) é a

fórmula geral (Ia), A é um átomo de oxigénio, R¹ é um grupo metilo ou um grupo 2-cloroetilamino, R² é um grupo 4-metilsulfonilfenilo, um grupo 4-(1-azetidínil)carbonil-2-fluorofenilo, um grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidínil)-carbonilfenilo, um grupo 5-(1-azetidínil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-(4-metil-1-piperazínil)-carbonil-2-pirazinilo, um grupo 2-metilaminocarbonil-5-piridilo, um grupo 2-metilaminossulfonil-5-piridilo ou um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, e R³ é um grupo hidroxilo ou um grupo metoxilo;

(17) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em (1) acima, em que a fórmula geral (I) é a fórmula geral (Ia), A é um átomo de oxigénio, R¹ é um grupo metilo ou um grupo 2-cloroetilamino, R² é um grupo 4-metilsulfonilfenilo, um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo ou um grupo 5-(1-azetidínil)-carbonil-3-cloro-2-piridilo, e R³ é um grupo hidroxilo ou um grupo metoxilo;

(18) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em (1) acima, em que a fórmula geral (I) é a fórmula geral (Ia), o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 2-piridilo, um grupo 5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-

ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo ou um grupo 1,3-benzotiazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes γ , R^2 é um grupo fenilo que pode estar substituído com 1 a 5 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ ou um grupo 2-piridilo, um grupo 3-piridilo ou um grupo 2-pirazinilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ , e R^3 é um grupo hidroxilo ou um grupo metoxilo;

(19) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em (1) acima, em que a fórmula geral (I) é a fórmula geral (Ia), o grupo heterocíclico formado por A e R^1 conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ é um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um

til-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo ou um grupo 5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, R^2 é um grupo 4-metilsulfonilfenilo, um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo ou um grupo 5-(1-azetidínil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, e R^3 é um grupo hidroxilo ou um grupo metoxilo;

(21) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável em (1) acima, em que a fórmula geral (I) é a fórmula geral (Ia), o grupo heterocíclico formado por A e R^1 conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-

4-[(1*S*)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*S*)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo ou um grupo (4*R*,5*R*)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, R^2 é um grupo 4-metilsulfonil-fenilo, um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo ou um grupo 5-(1-azetidínil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, e R^3 é um grupo hidroxilo ou um grupo metoxilo;

(22) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável descrito em (1) acima, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é:

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

(2*S*)-2-{3-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}propan-1-ol,

ácido 2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida,

1-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)etanona,

(2*S*)-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazole,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-tiazole,

(2*S*)-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenoxi)propan-1-ol,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazina,

(2*S*)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(2S)-2-(3-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4*R*,5*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1*S*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol, ou

(1*R*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol.

(23) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável descrito em (1) acima, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é:

(2*S*)-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxil]fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenoksi)propan-1-ol,

{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoksi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol, ou

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol.

(24) O composto descrito em (1) acima, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é:

(2S)-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4*R*,5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4*R*,5*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1*S*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(1*R*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{{5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol, ou

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol.

(25) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável descrito em (1) acima, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é:

1-(4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanona,

1-(4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanol,

1-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)etanona,

N-(2-cloroetil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida,

Ácido 6-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)nicotínico,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazina,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazole,

[2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metanol,

Ácido 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-oxazole,

5-metoxi-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-oxazole,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-(4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazole,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazole,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

(5*S*)-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

(5*R*)-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

[2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-benzotiazole,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}benzoato de metilo,

3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}benzamida,

3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoksi}-*N*-metilbenzamida,

3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoksi}-*N,N*-dimetilbenzamida,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoksi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoksi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazole,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoksi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

(5*S*)-2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoksi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

2-(5-{3[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoksi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

4-(3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoksi}benzoil)morfolina,

3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoksi}-*N*-metilbenzenosulfonamida,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)-2-fluorofenoksi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

2-(3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoksi}fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazole,

2-(3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoksi}fenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazole,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-metilfenoksi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoksi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoksi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilpiridina,

5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina,

5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina,

2-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina,

5-(fluorometil)-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

(5*R*)-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

[(5*R*)-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-*N,N*-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazolo-5-carboxamida,

N-(2-cloroetil)-5-{3-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxamida,

(2*S*)-2-{3-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol, ou

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol.

(26) O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável descrito em (1) acima, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é:

1-{5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)etanona,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

(5*S*)-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

(5*R*)-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

[2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

(5*S*)-2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

2-(5-{3-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridina,

5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-{1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il}fenoxi]-2-(metilsulfonil)piridina,

5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina,

2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il}fenoxi]-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina,

[(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

(2S)-2-{3-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il}fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}propan-1-ol,

(2S)-2-(3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol, ou

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol.

(27) O composto descrito em (1) acima, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é:

1-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metil-sulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metil-sulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metil-sulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

(5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

[2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

(5*S*)-2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole,

2-(5-{3-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-fenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}piridina,

5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)piridina,

5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina,

5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina,

2-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoksi}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina,

[(5*R*)-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoksi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il]metanol,

(2*S*)-2-{3-[4-(metilsulfonil)fenoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoksi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoksi]fenoksi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoksi]fenoksi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoksi]-fenoksi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoksi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoksi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoksi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoksi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-piridin-2-il]oxi}-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol, ou

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol.

(28) Um composto ou seu sal farmacologicamente aceitável descrito em (1) acima, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é:

(2S)-2-(3-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oksi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oksi}fenoksi)propan-1-ol,

{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oksi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oksi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oksi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oksi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(2S)-2-(3-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oksi}fenoksi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

5-(3-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida,

5-(3-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridino-2-carboxamida,

5-(3-{5-[(5R)-5-(hidroximetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-metilpiridino-2-carboxamida, ou

5-(3-{5-[(5R)-5-(hidroximetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-metilpiridin-2-sulfonamida.

(29) Um composto ou seu sal farmacologicamente aceitável descrito em (1) acima, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é:

{{5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1*S*)-1-[(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il]etanol,

(1*R*)-1-[(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il]etanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

$\{(4R, 5S)-2-[5-(3-\{[(2S)-1\text{-metoxipropan-2-il}]\text{oxi}\}-5-\{[5-(\text{metilsulfonil})\text{pirazin-2-il}]\text{oxi}\}\text{fenil})-1H\text{-pirrol-2-il}]-5\text{-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}\}\text{metanol},$

$(1S)-1-\{(4S)-2-[5-(3-\{[(2S)-1\text{-metoxipropan-2-il}]\text{oxi}\}-5-\{[5-(\text{metilsulfonil})\text{pirazin-2-il}]\text{oxi}\}\text{fenil})-1H\text{-pirrol-2-il}]-4,5\text{-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}\}\text{etanol}, \text{ ou}$

$(1R)-1-\{(4S)-2-[5-(3-\{[(2S)-1\text{-metoxipropan-2-il}]\text{oxi}\}-5-\{[5-(\text{metilsulfonil})\text{pirazin-2-il}]\text{oxi}\}\text{fenil})-1H\text{-pirrol-2-il}]-4,5\text{-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}\}\text{etanol}.$

(30) Um composto descrito em (1) acima, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é:

$\{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2\text{-metoxi-1-metiletoxi}]-5-\{[6-(\text{metilsulfonil})\text{piridin-3-il}]\text{oxi}\}\text{fenil})-1H\text{-pirrol-2-il}]-4,5\text{-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}\}\text{metanol},$

$(2S)-2-(3-\{5-[(4R)-4\text{-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il}]-1H\text{-pirrol-2-il}\}-5-\{[6-(\text{metilsulfonil})\text{piridin-3-il}]\text{oxi}\}\text{fenoxi})\text{propan-1-ol},$

$(2S)-2-(3-\{5-[(4R)-4\text{-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il}]-1H\text{-pirrol-2-il}\}-5-\{[6-(\text{metilsulfonil})\text{piridin-3-il}]\text{oxi}\}\text{fenoxi})\text{propan-1-ol},$

$\{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2\text{-metoxi-1-metiletoxi}]-5-\{[6-(\text{metilsulfonil})\text{piridin-3-il}]\text{oxi}\}\text{fenil})-1H\text{-pirrol-2-il}]-4,5\text{-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}\}\text{metanol},$

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenoksi)propan-1-ol,

{(4*R*,5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4*R*,5*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1*S*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(1*R*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoksi)propan-1-ol,

{(5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4*R*,5*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1*S*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol, ou

(1*R*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol.

(31) Um activador da glucoquinase contendo como um seu ingrediente activo um composto ou seu sal farmacologicamente aceitável descrito em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (30) acima;

(32) Uma composição farmacêutica contendo como um seu ingrediente activo um composto ou seu sal farmacologicamente aceitável descrito em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (30) acima;

(33) A composição farmacêutica descrita em (32) acima, em que a composição farmacêutica tem actividade activadora da glucoquinase;

(34) A composição farmacêutica descrita em (32) acima, em que a composição farmacêutica é para tratar e/ou prevenir uma doença que é tratável e/prevenível por actividade activadora da glucoquinase;

(35) A composição farmacêutica descrita em (32) acima, em que a composição farmacêutica é para tratar e/ou prevenir uma doença para a qual os seus sintomas são tratados, melhorados, diminuídos e/ou preveníveis pela activação da glucoquinase e manutenção da homeostasia da glucose ou regulação do nível de glucose no sangue;

(36) A composição farmacêutica descrita em (32) acima, em que a composição farmacêutica é para tratar e/ou prevenir a diabetes, tolerância debilitada para a glucose, diabetes gestacional, complicações crónicas da diabetes (incluindo neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética e macroangiopatia diabética) e síndrome metabólica;

(37) A composição farmacêutica descrita em (32) acima, em que a composição farmacêutica é para tratar e/ou prevenir a diabetes ou a tolerância debilitada para a glucose;

(38) Uma utilização de um composto, ou seu sal farmacologicamente aceitável, descrito em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (30) acima, para produzir uma composição farmacêutica;

(39) A utilização descrita em (38) acima, em que a composição farmacêutica é uma composição para activar a glucoquinase;

(40) A utilização descrita em (38) acima, em que a composição farmacêutica é uma composição é para tratar e/ou prevenir a diabetes, tolerância debilitada para a glucose, diabetes gestacional, complicações crónicas da diabetes (incluindo neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética e macroangiopatia diabética) ou síndrome metabólica;

(41) A utilização descrita em (38) acima, em que a composição farmacêutica é uma composição para tratar e/ou prevenir a diabetes ou a tolerância debilitada para a glucose;

(42) Um composto com a fórmula (I) para utilização num método de activação da glucoquinase, incluindo

administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto ou seu sal farmacologicamente aceitável descrito em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (30) acima a um animal de sangue quente;

(43) Um composto com a fórmula (I) para utilização num método para tratar e/ou prevenir uma doença, incluindo administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto ou seu sal farmacologicamente aceitável descrito em qualquer um seleccionado a partir de (1) a (30) acima a um animal de sangue quente;

(44) Um composto com a fórmula (I) para utilização no método descrito em (43) acima, em que a doença é a diabetes, tolerância debilitada para a glucose, diabetes gestacional, complicações crônicas da diabetes (incluindo neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética e macroangiopatia diabética) ou síndrome metabólica;

(45) Um composto com a fórmula (I) para utilização no método descrito em (43) acima, em que a doença é a diabetes ou tolerância debilitada para a glucose; e

(46) Um composto com a fórmula (I) para utilização no método descrito em qualquer um seleccionado a partir de (42) a (45) acima, em que o animal de sangue quente é um humano.

Na presente invenção, um "átomo de halogéneo" refere-se a um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo. O átomo de halogéneo é preferencialmente um átomo de flúor ou um átomo de cloro, e mais preferencialmente um átomo de cloro.

Na presente invenção, um "grupo alquilo(C₁-C₆)" refere-se a um grupo alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos de grupo alquilo(C₁-C₆) incluem um grupo metilo, um grupo etilo, um grupo propilo, um grupo isopropilo, um grupo butilo, um grupo isobutilo, um grupo *s*-butilo, um grupo *t*-butilo, um grupo pentilo, um grupo isopentilo, um grupo 2-metilbutilo, um grupo neopentilo, um grupo 1-etilpropilo, um grupo hexilo, um grupo iso-hexilo, um grupo 4-metilpentilo, um grupo 3-metilpentilo, um grupo 2-metilpentilo, um grupo 1-metilpentilo, um grupo 3,3-dimetilbutilo, um grupo 2,2-dimetilbutilo, um grupo 1,1-dimetilbutilo e um grupo 1,2-dimetilbutilo grupo, e o grupo alquilo(C₁-C₆) é preferencialmente um grupo alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono (grupo alquilo(C₁-C₄)), mais preferencialmente um grupo metilo ou um grupo etilo (grupo alquilo(C₁-C₂)), e ainda mais preferencialmente um grupo metilo.

Na presente invenção, um "grupo alquilo(C₁-C₆) halogenado" refere-se a um grupo no qual 1 a 5 dos mesmos ou diferentes "átomos de halogéneo" acima mencionados estão ligados ao acima mencionado "grupo alquilo(C₁-C₆)". Os exemplos de grupos alquilo(C₁-C₆) halogenados incluem um

grupo trifluorometilo, um grupo triclorometilo, um grupo difluorometilo, um grupo diclorometilo, um grupo dibromometilo, um grupo fluorometilo, um grupo 2,2,2-trifluoroetilo, um grupo 2,2,2-tricloroetilo, um grupo 2-bromoetilo, um grupo 2-cloroetilo e um grupo 2-fluoroetilo, e o grupo alquilo(C₁-C₆) halogenado é preferencialmente um grupo no qual 1 a 5 dos mesmos ou diferentes "átomos de halogéneo" acima mencionados estão ligados ao "grupo alquilo(C₁-C₄)" acima mencionado (grupo alquilo(C₁-C₄) halogenado), mais preferencialmente um grupo no qual 1 a 5 dos mesmos ou diferentes "átomos de halogéneo" acima mencionados estão ligados ao "grupo alquilo(C₁-C₂)" acima mencionado (grupo alquilo(C₁-C₂) halogenado), e ainda mais preferencialmente um grupo trifluorometilo ou um grupo fluorometilo.

Na presente invenção, um "grupo alcenilo(C₂-C₆)" refere-se a um grupo de entre os acima mencionados "grupo alquilo(C₁-C₆)" tendo uma dupla ligação e 2 a 6 átomos de carbono. Os exemplos de grupo alcenilo(C₂-C₆) incluem um grupo etenilo, um grupo 1-propenilo, um grupo 2-propenilo, um grupo 1-metil-2-propenilo, um grupo 1-metil-1-propenilo, um grupo 2-metil-1-propenilo, um grupo 2-metil-2-propenilo, um grupo 1-butenilo, um grupo 2-butenilo, um grupo 3-butenilo, um grupo 1-pentenilo, um grupo 4-pentenilo, um grupo 1-metil-4-pentenilo, e um grupo 5-hexenilo, e o grupo alcenilo(C₂-C₆) é preferencialmente um grupo alcenilo tendo 2 a 4 átomos de carbono (grupo alcenilo(C₂-C₆)), e mais preferencialmente um grupo 2-propenilo.

Na presente invenção, um "grupo alcinilo(C_2-C_6)" refere-se a um grupo de entre os "grupo alquilo(C_1-C_6)" acima mencionados tendo uma ligação tripla e 2 a 6 átomos de carbono. Os exemplos de grupo alcinilo(C_2-C_6) incluem um grupo etinilo, um grupo 1-propinilo, um grupo 2-propinilo, um grupo 1-metil-2-propinilo, um grupo 1-butinilo, um grupo 2-butinilo, um grupo 1-metil-2-butinilo, um grupo 3-butinilo, um grupo 2-pentinilo e um grupo 5-hexinilo, e o grupo alcinilo(C_2-C_6) é preferencialmente um grupo alcinilo tendo 2 a 4 átomos de carbono (grupo alcinilo(C_2-C_4)), e mais preferencialmente um grupo 2-propinilo ou um grupo 2-butinilo.

Na presente invenção, um "grupo alquilo(C_1-C_6) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo" refere-se a um grupo no qual 1 ou 2 grupos hidroxilo estão ligados ao acima mencionado "grupo alquilo(C_1-C_6)". Os exemplos de grupo alquilo(C_1-C_6) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo incluem um grupo hidroximetilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 1,2-di-hidroxietilo e um grupo 2,3-di-hidroxipropilo, e o grupo alquilo(C_1-C_6) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo é preferencialmente um grupo no qual 1 ou 2 grupos hidroxilo estão ligados ao acima mencionado "grupo alquilo(C_1-C_4)", mais preferencialmente um grupo no qual 1 ou 2 grupos hidroxilo estão ligados ao acima mencionado "grupo alquilo(C_1-C_2)", e ainda mais preferencialmente um grupo hidroximetilo ou um grupo hidroxietilo.

Na presente invenção, um "grupo alcoxilo(C₁-C₆)" refere-se a um grupo no qual o acima mencionado "grupo alquilo(C₁-C₆)" está ligado a um átomo de oxigénio, e é um grupo alcoxilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos de grupos alcoxilo(C₁-C₆) incluem um grupo metoxilo, um grupo etoxilo, um grupo propoxilo, um grupo isopropoxilo, um grupo butoxilo, um grupo isobutoxilo, um grupo s-butoxilo, um grupo t-butoxilo, um grupo pentoxilo, um grupo 2-metilbutoxilo, um grupo 3-etilpropoxilo, um grupo neopentoxilo, um grupo hexiloxilo e um grupo 2,3-dimetilbutoxilo, e o grupo alcoxilo(C₁-C₆) é preferencialmente um grupo alcoxilo linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono (grupo alcoxilo(C₁-C₄)), mais preferencialmente um grupo metoxilo, um grupo etoxilo, um grupo propoxilo ou um grupo isopropoxilo (grupo alcoxilo(C₁-C₃)), ainda mais preferencialmente um grupo metoxilo ou um grupo etoxilo (grupo alcoxilo(C₁-C₂)), e particularmente preferível um grupo metoxilo.

Na presente invenção, um "grupo alcoxilo(C₁-C₆) halogenado" refere-se a um grupo no qual 1 a 5 dos mesmos ou diferentes "átomos de halogéneo" acima mencionados estão ligados ao acima mencionado "grupo alcoxilo(C₁-C₆)". Os exemplos do grupo alcoxilo(C₁-C₆) halogenado incluem um grupo trifluorometoxilo, um grupo triclorometoxilo, um grupo difluorometoxilo, um grupo diclorometoxilo, um grupo dibromometoxilo, um grupo fluorometoxilo, um grupo 2,2,2-trifluoroetoxilo, um grupo 2,2,2-tricloroetoxilo, um grupo 2-cloroetoxilo, um grupo 2-fluoroetoxilo e um grupo

pentafluoroetoxilo, e o grupo alcóxilo(C₁-C₆) halogenado é preferencialmente um grupo no qual 1 a 5 dos mesmos ou diferentes "átomos de halogéneo" acima mencionados estão ligados ao acima mencionado "grupo alcóxilo(C₁-C₄)" (grupo alcóxilo(C₁-C₄)), mais preferencialmente um grupo no qual 1 a 5 dos mesmos ou diferentes "átomos de halogéneo" acima mencionados estão ligados ao acima mencionado "grupo alcóxilo(C₁-C₂)" (grupo alcóxilo(C₁-C₂) halogenado), e ainda mais preferencialmente um grupo trifluorometoxilo.

Na presente invenção, um "grupo (alcóxilo-(C₁-C₆))-(alquilo(C₁-C₆))" refere-se a um grupo no qual um "grupo alcóxilo(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado ao acima mencionado "grupo alquilo(C₁-C₆)". Os exemplos do grupo (alcóxilo(C₁-C₆))-(alquilo(C₁-C₆)) incluem um grupo metoximetilo, um grupo etoximetilo, um grupo propoximetilo, um grupo isopropoximetilo, um grupo butoximetilo, um grupo *s*-butoximetilo, um grupo *t*-butoximetilo, um grupo 2-metoxietilo e um grupo 3-isopropoxipropilo, e o grupo (alcóxilo(C₁-C₆))-(alquilo(C₁-C₆)) é preferencialmente um grupo no qual um "grupo alcóxilo(C₁-C₄)" acima mencionado está ligado ao acima mencionado "grupo alquilo(C₁-C₄)" (grupo (alcóxilo(C₁-C₄))-(alquilo(C₁-C₄))), mais preferencialmente um grupo no qual um "grupo alcóxilo(C₁-C₂)" acima mencionado está ligado ao acima mencionado "grupo alquilo(C₁-C₂)" (grupo (alcóxilo(C₁-C₂))-(alquilo(C₁-C₂))), e ainda mais preferivelmente um grupo metoximetilo.

Na presente invenção, um "grupo (alcóxilo-

(C₁-C₆)-(alcoxilo(C₁-C₆))" refere-se a um grupo no qual um "grupo alcoxilo(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado ao acima mencionado "grupo alcoxilo(C₁-C₆)". Os exemplos do grupo (alcoxilo(C₁-C₆)-(alcoxilo(C₁-C₆)) incluem um grupo metoximetiloxilo, um grupo etoximetiloxilo, um grupo propoximetiloxilo, um grupo butoximetiloxilo, um grupo 2-metoxietiloxilo e um grupo 3-isopropoxipropiloxilo, e o grupo (alcoxilo(C₁-C₆)-(alcoxilo(C₁-C₆)) é preferencialmente um grupo no qual um "grupo alcoxilo(C₁-C₄)" acima mencionado está ligado ao acima mencionado "grupo alcoxilo(C₁-C₄)" (grupo (alcoxilo(C₁-C₄)-(alcoxilo(C₁-C₄))), mais preferencialmente um grupo no qual um "grupo alcoxilo(C₁-C₂)" acima mencionado está ligado ao acima mencionado "grupo alcoxilo(C₁-C₂)" (grupo (alcoxilo(C₁-C₂)-(alcoxilo(C₁-C₂))), e ainda mais preferivelmente um grupo metoximetiloxilo.

Na presente invenção, um "grupo alquil(C₂-C₇)-carbonilo" refere-se a um grupo no qual um "grupo alquilo(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado a um grupo carbonilo. Os exemplos de grupo alquil(C₂-C₇)-carbonilo incluem um grupo acetilo, um grupo propionilo, um grupo butirilo, um grupo isobutirilo, um grupo pentanoílo, um grupo pivaloílo e um grupo valerilo, e o grupo alquil(C₂-C₇)-carbonilo é preferencialmente um grupo no qual um "grupo alquilo(C₁-C₄)" acima mencionado está ligado a um grupo carbonilo (grupo alquil(C₂-C₅)-carbonilo), mais preferencialmente um grupo acetilo ou um grupo propionilo (grupo alquil(C₂-C₃)-carbonilo), e ainda mais preferivelmente um grupo acetilo.

Na presente invenção, um "grupo alcoxi(C₂-C₇)-carbonilo" refere-se a um grupo no qual um "grupo alcóxilo(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado a um grupo carbonilo. Os exemplos de grupo alcoxi(C₂-C₇)-carbonilo incluem um grupo metoxycarbonilo, um grupo etoxycarbonilo, um grupo propoxycarbonilo, um grupo isopropoxycarbonilo, um grupo butoxycarbonilo, um grupo isobutoxycarbonilo, um grupo s-butoxycarbonilo e um grupo t-butoxycarbonilo, e o grupo alcoxi(C₂-C₇)-carbonilo é preferencialmente um grupo no qual um "grupo alcóxilo(C₁-C₄)" acima mencionado está ligado a um grupo carbonilo (grupo alcoxi(C₂-C₅)-carbonilo), mais preferencialmente um grupo metoxycarbonilo ou um grupo etoxycarbonilo (grupo alcoxi(C₂-C₃)-carbonilo), e ainda mais preferivelmente um grupo metoxycarbonilo.

Na presente invenção, um "grupo alquil(C₂-C₇)-carbonilóxilo" refere-se a um grupo no qual um grupo carbonilo ao qual está ligado um "grupo alquilo(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado a um átomo de oxigênio. Os exemplos do grupo alquil(C₂-C₇)-carbonilóxilo incluem um grupo acetóxilo, um grupo propionilóxilo, um grupo butirilóxilo, um grupo isobutirilóxilo, um grupo pentanoilóxilo, um grupo pivaloilóxilo, um grupo valerilóxilo e um grupo isovalerilóxilo, e o grupo alquil(C₂-C₇)-carbonilóxilo é preferencialmente um grupo no qual um grupo carbonilo ao qual está ligado um "grupo alquilo(C₁-C₄)" acima mencionado está ligado a um átomo de oxigênio (grupo alquil(C₂-C₅)-carbonilóxilo), mais preferencialmente um grupo

acetoxilo ou um grupo propioniloxilo (grupo alquil(C₂-C₃)-carboniloxilo), e ainda mais preferivelmente um grupo acetoxilo.

Na presente invenção, um "grupo alcoxi(C₂-C₇)-carboniloxilo" refere-se a um grupo no qual um grupo carbonilo ao qual está ligado um "grupo alcoxi(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado a um átomo de oxigénio. Os exemplos do grupo alcoxi(C₂-C₇)-carboniloxilo incluem um grupo metoxycarboniloxilo, um grupo etoxycarboniloxilo, um grupo propoxycarboniloxilo, um grupo isopropoxycarboniloxilo, um grupo butoxycarboniloxilo, um grupo *s*-butoxycarboniloxilo e um grupo *t*-butoxycarboniloxilo, e o grupo alcoxi(C₂-C₇)-carboniloxilo é preferencialmente um grupo no qual um grupo carbonilo ao qual está ligado um "grupo alcoxi(C₁-C₄)" acima mencionado está ligado a um átomo de oxigénio (grupo alcoxi(C₂-C₅)-carboniloxilo), mais preferencialmente um grupo metoxycarboniloxilo ou um grupo etoxycarboniloxilo (grupo alcoxi(C₂-C₃)-carboniloxilo), e ainda mais preferivelmente um grupo metoxycarboniloxilo.

Na presente invenção, um "grupo mono-alquil-(C₁-C₆)-amino" refere-se a um grupo no qual um "grupo alquilo(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado a um grupo amino. Os exemplos do grupo mono-alquil-(C₁-C₆)-amino incluem um grupo metilamino, um grupo etilamino, um grupo propilamino, um grupo isopropilamino, um grupo butilamino, um grupo isobutilamino, um grupo *s*-butilamino, um grupo *t*-butilamino, um grupo pentilamino, um grupo isopentil-

amino, um grupo 2-metilbutilamino, um grupo neopentilamino, um grupo 1-etilpropilamino, um grupo hexilamino e um grupo iso-hexilamino, e o grupo mono-alquil(C₁-C₆)-amino é preferencialmente um grupo no qual um "grupo alquilo(C₁-C₄)" acima mencionado está ligado a um grupo amino (grupo mono-alquil(C₁-C₄)-amino), mais preferencialmente um grupo metilamino ou um grupo etilamino (grupo mono-alquil(C₁-C₂)-amino), e ainda mais preferivelmente um grupo metilamino.

Na presente invenção, um "grupo mono-alquil-(C₁-C₆)-amino halogenado" refere-se a um grupo no qual um "grupo alquilo(C₁-C₆) halogenado" acima mencionado está ligado a um grupo amino. Os exemplos do grupo mono-alquil(C₁-C₆)-amino halogenado" incluem um grupo trifluorometilamino, um grupo triclorometilamino, um grupo difluorometilamino, um grupo diclorometilamino, um grupo dibromometilamino, um grupo fluorometilamino, um grupo 2,2,2-trifluoroetilamino, um grupo 2,2,2-tricloroetilamino, um grupo 2-bromoetilamino, um grupo 2-cloroetilamino, e um grupo 2-fluoroetilamino, e o grupo mono-alquil(C₁-C₆)-amino halogenado é preferencialmente um grupo no qual um "grupo alquilo(C₁-C₄) halogenado" acima mencionado está ligado a um grupo amino (grupo mono-alquil(C₁-C₄)-amino halogenado), mais preferencialmente um grupo no qual um acima mencionado "grupo alquilo(C₁-C₂) halogenado" está ligado a um grupo amino (grupo mono-alquil(C₁-C₂)-amino halogenado), e ainda mais preferivelmente um grupo 2-cloroetilamino.

Na presente invenção, um "grupo di-(alquil-

(C₁-C₆))-amino" refere-se a um grupo no qual dois iguais ou diferentes "grupos alquilo(C₁-C₆)" acima mencionados estão ligados a um grupo amino. Os exemplos do grupo di-(alquil(C₁-C₆))-amino incluem um grupo dimetilamino, um grupo dietilamino, um grupo dipropilamino, um grupo diisopropilamino, um grupo dibutilamino, um grupo diisobutilamino, um grupo dipentilamino, um grupo diisopentilamino, um grupo dineopentilamino, um grupo di-hexilamino, um grupo N-etil-N-metilamino, um grupo N-metil-N-propil-amino, um grupo N-isopropil-N-metilamino, um grupo N-butil-N-metilamino, um grupo N-isobutil-N-metilamino, um grupo N-metil-N-pentilamino, um grupo N-isopentil-N-metilamino, um grupo N-etil-N-propilamino, um grupo N-etil-N-isopropilamino, um grupo N-butil-N-etilamino, e um grupo N-etil-N-isopentilamino, e o grupo di-(alquil(C₁-C₆))-amino é preferencialmente um grupo no qual dois iguais ou diferentes "grupos alquilo(C₁-C₄)" acima mencionados estão ligados a um grupo amino (grupo di-(alquil(C₁-C₄))-amino), mais preferencialmente um grupo dimetilamino, um grupo dietilamino, ou um grupo N-etil-N-metilamino (grupo di-(alquil(C₁-C₂))-amino), e ainda mais preferivelmente um grupo dimetilamino.

Na presente invenção, um "grupo di-(alquilo(C₁-C₆) halogenado)-amino" refere-se a um grupo no qual dois iguais ou diferentes "grupos alquilo(C₁-C₆) halogenado" acima mencionados estão ligados a um grupo amino. Os exemplos do grupo "di-(alquilo(C₁-C₆) halogenado)-amino" incluem um grupo di-(trifluorometil)amino, um grupo di-

(fluorometil)amino, um grupo di-(2,2,2-tricloroetil)amino, um grupo di-(2-cloroetil)amino e um grupo N-(2-cloroetil)-N-(2-fluoroetil)amino, e o grupo di-(alquilo(C₁-C₆) halogenado)-amino é preferencialmente um grupo no qual dois iguais ou diferentes "grupos alquilo(C₁-C₄) halogenado" acima mencionados estão ligados a um grupo amino (grupo di-(alquilo(C₁-C₄) halogenado)-amino), e mais preferivelmente um grupo di-(2-cloroetil)amino.

Na presente invenção, um "grupo tioalquilo-(C₁-C₆)" refere-se a um grupo no qual um "grupo alquilo(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado a um átomo de enxofre, e é um grupo tioalquilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos do grupo tioalquilo(C₁-C₆) incluem um grupo tiometilo, um grupo tioetilo, um grupo tiopropilo, um grupo tioisopropilo, um grupo tiobutilo, um grupo tioisobutilo, um grupo s-tiobutilo, um grupo tiopentilo, um grupo tio-1-etilpropilo, e um grupo tio-hexilo, e o grupo tioalquilo(C₁-C₆) é preferencialmente um grupo tioalquilo linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono (grupo tioalquilo(C₁-C₄)), mais preferencialmente um grupo tiometilo ou um grupo tioetilo (grupo tioalquilo-(C₁-C₂)), e ainda mais preferivelmente um grupo tiometilo.

Na presente invenção, um "grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo" refere-se a um grupo no qual um "grupo alquilo(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado a um grupo sulfonilo, e é um grupo alquilsulfonilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos do grupo alquil(C₁-C₆)sul-

fonilo incluem um grupo metilsulfonilo, um grupo etilsulfonilo, um grupo propilsulfonilo, um grupo isopropilsulfonilo, um grupo butilsulfonilo, um grupo isobutilsulfonilo, um grupo s-butilsulfonilo e um grupo pentilsulfonilo, e o grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo é preferencialmente um grupo alquilsulfonilo linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono (grupo alquil(C₁-C₄)sulfonilo), mais preferencialmente um grupo metilsulfonilo ou um grupo etilsulfonilo (grupo alquil(C₁-C₂)sulfonilo), e ainda mais preferivelmente um grupo metilsulfonilo.

Na presente invenção, um "grupo cicloalquil-(C₃-C₆)sulfonilo" refere-se a um grupo ciclopropilsulfonilo, um grupo ciclobutilsulfonilo, um grupo ciclopentilsulfonilo ou um grupo ciclo-hexilsulfonilo. O grupo cicloalquil(C₃-C₆)sulfonilo é preferencialmente um grupo ciclopropilsulfonilo.

Na presente invenção, um "grupo hidroxialquil-(C₁-C₆)sulfonilo" refere-se a um grupo no qual um "grupo alquilo(C₁-C₆)" acima mencionado ao qual está ligado um grupo hidroxilo está ligado a um grupo sulfonilo, e é um grupo hidroxialquilsulfonilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos do grupo hidroxialquil(C₁-C₆)sulfonilo incluem um grupo hidroximetilsulfonilo, um grupo 2-hidroxietilsulfonilo, um grupo 1-hidroxietilsulfonilo e um grupo 3-hidroxipropilsulfonilo, e o grupo hidroxialquil(C₁-C₆)sulfonilo é preferencialmente um grupo hidroxialquilsulfonilo linear ou ramificado tendo 1 a 4

átomos de carbono (grupo hidroxialquil(C₁-C₄)sulfonilo), mais preferencialmente um grupo hidroximetilsulfonilo ou um grupo hidroxietilsulfonilo (grupo hidroxialquil(C₁-C₂)sulfonilo), e ainda mais preferivelmente um grupo hidroximetilsulfonilo.

Na presente invenção, um "grupo (alcoxi(C₁-C₆))-(alquil(C₁-C₆)sulfonilo)" refere-se a um grupo no qual um "grupo alcoxilo(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado ao acima mencionado "grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo". Os exemplos do grupo (alcoxi(C₁-C₆))-(alquil(C₁-C₆)sulfonilo) incluem um grupo metoximetilsulfonilo, um grupo etoximetilsulfonilo, um grupo propoximetilsulfonilo, um grupo isopropoximetilsulfonilo, um grupo butoximetilsulfonilo e um grupo s-butoximetilsulfonilo, e o grupo (alcoxi(C₁-C₆))-(alquil(C₁-C₆)sulfonilo) é preferencialmente um grupo no qual um "grupo alcoxilo(C₁-C₄)" acima mencionado está ligado ao acima mencionado "grupo alquil(C₁-C₄)sulfonilo" (grupo (alcoxi(C₁-C₄))-(alquil(C₁-C₄)sulfonilo)), mais preferencialmente um grupo no qual um "grupo alcoxilo(C₁-C₂)" acima mencionado está ligado ao acima mencionado "grupo alquil(C₁-C₂)sulfonilo" (grupo (alcoxi(C₁-C₂))-(alquil(C₁-C₂)sulfonilo)), e ainda mais preferivelmente um grupo metoximetilsulfonilo.

Na presente invenção, um "grupo representado pela fórmula -V-NR⁵R⁶ (em que V representa um grupo carbonilo ou um grupo sulfonilo, e R⁵ e R⁶ podem ser iguais ou diferentes e representam respectivamente um átomo de hidrogénio

ou um grupo alquilo(C_1-C_6), ou R^5 e R^6 conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um heterociclo saturado com 4 a 6 membros que pode estar substituído com 1 ou 2 grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo alquilo(C_1-C_6) e um grupo hidroxilo, e o heterociclo saturado com 4 a 6 membros pode adicionalmente conter um átomo de oxigénio ou um átomo de azoto)" refere-se a um "grupo representado pela fórmula $-C(=O)-NR^5R^6$ " ou um "grupo representado pela fórmula $-SO_2-NR^5R^6$ ", o "grupo representado pela fórmula $-C(=O)-NR^5R^6$ " é um grupo carbamoilo, "grupo mono-alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo (grupo no qual um grupo amino ao qual está ligado um "grupo alquilo(C_1-C_6)" acima mencionado está ligado a um grupo carbonilo)", "grupo di(alquil(C_1-C_6))aminocarbonilo (grupo no qual um grupo amino ao qual estão ligados dois do mesmo ou diferentes "grupos alquilo(C_1-C_6)" acima mencionados está ligado a um grupo carbonilo)" ou "grupo no qual um átomo de azoto de um heterociclo saturado com 4 a 6 membros, que pode estar substituído com 1 ou 2 grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo alquilo(C_1-C_6) e um grupo hidroxilo (grupo heterocíclico saturado completamente reduzido com 4 a 6 membros que contém um átomo de azoto e pode adicionalmente conter um átomo de oxigénio ou um átomo de azoto), está ligado a um grupo carbonilo", e o "grupo representado pela fórmula $-SO_2-NR^5R^6$ " é um grupo sulfamoilo, "grupo mono-alquil(C_1-C_6)aminossulfonilo (grupo no qual um grupo amino ao qual está ligado um "grupo alquilo(C_1-C_6)" acima mencionado está ligado a um grupo sulfonilo)", "grupo di-(alquil(C_1-C_6))aminossulfonilo (grupo no qual um grupo

amino ao qual estão ligados dois do mesmo ou diferentes "grupos alquilo(C₁-C₆)" acima mencionados está ligado a um grupo sulfonilo", ou "grupo no qual um átomo de azoto de um heterociclo saturado com 4 a 6 membros, que pode estar substituído com 1 ou 2 grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo alquilo(C₁-C₆) e um grupo hidroxilo (grupo heterocíclico saturado completamente reduzido com 4 a 6 membros que contém um átomo de azoto e pode conter adicionalmente um átomo de oxigénio ou um átomo de azoto), está ligado a um grupo sulfonilo". Os exemplos do grupo acima mencionado incluem um grupo carbamoílo, um grupo metilaminocarbonilo, um grupo etilaminocarbonilo, um grupo propilaminocarbonilo, um grupo dimetilaminocarbonilo, um grupo dietilaminocarbonilo, um grupo dipropilaminocarbonilo, um grupo N-etil-N-metilaminocarbonilo, um grupo N-metil-N-propilaminocarbonilo, um grupo (1-azetidínil)carbonilo, um grupo (3-hidroxi-1-azetidínil)carbonilo, um grupo (1-pirrolidínil)carbonilo, um grupo (4-morfolínil)carbonilo, um grupo (4-metil-1-piperazínil)carbonilo, um grupo sulfamoílo, um grupo metilaminossulfonilo, um grupo etilaminossulfonilo, um grupo propilaminossulfonilo, um grupo dimetilaminossulfonilo, um grupo dietilaminossulfonilo, um grupo dipropilaminossulfonilo, um grupo N-etil-N-metilaminossulfonilo, um grupo N-metil-N-propilaminossulfonilo e um grupo (1-azetidínil)sulfonilo, e o grupo acima mencionado é preferencialmente um grupo carbamoílo, um grupo metilaminocarbonilo, um grupo dimetilaminocarbonilo, um grupo (1-azetidínil)carbonilo, um grupo (1-pirrolidínil)carbonilo, um grupo (4-morfolínil)carbonilo,

um grupo (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, um grupo metilaminossulfonilo, ou um grupo (1-azetidini)l)sulfonilo, mais preferencialmente um grupo dimetilaminocarbonilo, um grupo (1-azetidini)l)carbonilo, um grupo (1-pirrolidini)l)carbonilo ou um grupo (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, e ainda mais preferivelmente um grupo dimetilaminocarbonilo ou um grupo (1-azetidini)l)carbonilo.

Na presente invenção, um "grupo mono-alquil-(C₂-C₇)carbonilamino" refere-se a um grupo no qual um grupo carbonilo ao qual está ligado um "grupo alquilo(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado a um grupo amino. Os exemplos do grupo mono-alquil-(C₂-C₇)carbonilamino incluem um grupo acetamido, um grupo etilcarbonilamino, um grupo propilcarbonilamino, um grupo isopropilcarbonilamino, um grupo butilcarbonilamino e um grupo isobutilcarbonilamino, e o grupo mono-alquil-(C₂-C₇)carbonilamino é preferencialmente um grupo no qual um grupo carbonilo ao qual está ligado um "grupo alquilo(C₁-C₄)" acima mencionado está ligado a um grupo amino (grupo mono-alquil-(C₂-C₅)carbonilamino), mais preferencialmente um grupo acetamido ou um grupo etilcarbonilamino (grupo mono-alquil-(C₂-C₃)carbonilamino), e ainda mais preferivelmente um grupo acetamido.

Na presente invenção, um "grupo mono-alquil-(C₁-C₆)aminocarboniloxilo" refere-se a um grupo no qual um grupo carbonilo, ao qual está ligado um grupo amino ligado a um "grupo alquilo(C₁-C₆)" acima mencionado, está ligado a um átomo de oxigênio. Os exemplos do grupo mono-alquil-(C₁-

C₆)aminocarboniloxilo incluem um grupo metilaminocarboniloxilo, um grupo etilaminocarboniloxilo, um grupo propilaminocarboniloxilo, um grupo isopropilaminocarboniloxilo e um grupo butilaminocarboniloxilo, e o grupo mono-alquil-(C₁-C₆)aminocarboniloxilo é preferencialmente um grupo metilaminocarboniloxilo ou um grupo etilaminocarboniloxilo (grupo mono-alquil(C₁-C₂)aminocarboniloxilo), e mais preferivelmente um grupo metilaminocarboniloxilo.

Na presente invenção, um "grupo di-(alquil-(C₁-C₆))aminocarboniloxilo" refere-se a um grupo no qual um grupo carbonilo, ao qual está ligado um grupo amino ligado a dois do mesmo ou diferentes "grupos alquilo(C₁-C₆)" acima mencionados, está ligado a um átomo de oxigénio. Os exemplos do grupo di-(alquil(C₁-C₆))aminocarboniloxilo incluem um grupo dimetilaminocarboniloxilo, um grupo dietilaminocarboniloxilo, um grupo dipropilaminocarboniloxilo, um grupo N-etil-N-metilaminocarboniloxilo e um grupo N-metil-N-propilaminocarboniloxilo, e o grupo di-(alquil(C₁-C₆))aminocarboniloxilo é preferencialmente um grupo dimetilaminocarboniloxilo, um grupo dietilaminocarboniloxilo ou um grupo N-etil-N-metilaminocarboniloxilo (grupo di-(alquil-(C₁-C₂))aminocarboniloxilo), e mais preferivelmente um grupo dimetilaminocarboniloxilo.

Na presente invenção, um "grupo mono-alcoxi(C₂-C₇)carbonilamino" refere-se a um grupo no qual um grupo carbonilo ao qual está ligado um "grupo alcoxi(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado a um grupo amino.

Os exemplos do grupo mono-alcoxi(C₂-C₇)carbonilamino incluem um grupo metoxycarbonilamino, um grupo etoxycarbonilamino, um grupo propoxycarbonilamino, um grupo isopropoxycarbonilamino e um grupo butoxycarbonilamino, e o grupo mono-alcoxi(C₂-C₇)carbonilamino é preferencialmente um grupo metoxycarbonilamino ou um grupo etoxycarbonilamino (grupo alcoxi(C₂-C₃)carbonilamino), e mais preferivelmente um grupo metoxycarbonilamino.

Na presente invenção, um "grupo mono-alquil-(C₁-C₆)sulfonilamino" refere-se a um grupo no qual um grupo sulfonilo ao qual está ligado um "grupo alquilo(C₁-C₆)" acima mencionado está ligado a um grupo amino. Os exemplos do grupo mono-alquil-(C₁-C₆)sulfonilamino incluem um grupo metilsulfonilamino, um grupo etilsulfonilamino, um grupo propilsulfonilamino, um grupo isopropilsulfonilamino, um grupo butilsulfonilamino, um grupo *t*-butilsulfonilamino e um grupo 2-etilbutilsulfonilamino, e o grupo mono-alquil-(C₁-C₆)sulfonilamino é preferencialmente um grupo no qual um grupo sulfonilo ao qual está ligado um "grupo alquilo(C₁-C₄)" acima mencionado está ligado a um grupo amino (grupo mono-alquil-(C₁-C₄)sulfonilamino), mais preferencialmente um grupo metilsulfonilamino ou um grupo etilsulfonilamino (grupo mono-alquil-(C₁-C₂)sulfonilamino), e ainda mais preferivelmente um grupo metilsulfonilamino.

Na presente invenção, um "grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo opcionalmente substituído com um grupo alquilo(C₁-C₆) na posição 5" refere-se a um grupo no qual um grupo

alquilo(C₁-C₆) é substituinte na posição 5 de um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo. Os exemplos do grupo acima mencionado incluem um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo e um grupo 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, e o grupo acima mencionado é preferencialmente um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

Na presente invenção, um "grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo opcionalmente substituído com um grupo alquilo(C₁-C₆) na posição 5" refere-se a um grupo no qual um grupo alquilo(C₁-C₆) é substituinte na posição 5 de um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo. Os exemplos do grupo acima mencionado incluem um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo e um grupo 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, e o grupo acima mencionado é preferencialmente um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

Na presente invenção, um "grupo heterocíclico" refere-se a um grupo heterocíclico com 4 a 7 membros que contém 1 a 3 átomos de enxofre, átomos de oxigénio e/ou átomos de azoto, e pode adicionalmente conter 1 ou 2 átomos de azoto, e no qual o ou os átomos de enxofre podem estar ligados a 2 átomos de oxigénio. Os exemplos do grupo heterocíclico incluem um "grupo heterocíclico aromático" tal como um grupo furilo, um grupo tienilo, um grupo pirrolilo, um grupo azepinilo, um grupo pirazolilo, um grupo imidazolilo, um grupo oxazolilo, um grupo isoxazolilo, um grupo tiazolilo, um grupo isotiazolilo, um grupo 1,3,4-oxadiazolilo, um grupo 1,3,4-tiadiazolilo, um grupo

triazolilo, um grupo tetrazolilo, um grupo tiadiazolilo, um grupo piranilo, um grupo piridilo, um grupo piridazinilo, um grupo pirimidinilo e um grupo pirazinilo, e um "grupo heterocíclico saturado parcialmente ou completamente reduzido" tal como um grupo tetra-hidropiranilo, um grupo tetra-hidrotienilo, um grupo morfolinilo, um grupo tiomorfolinilo, um grupo pirrolidinilo, um grupo pirrolinilo, um grupo imidazolidinilo, um grupo pirazolidinilo, um grupo piperidinilo, um grupo piperazinilo, um grupo oxazolinilo, um grupo oxazolidinilo, um grupo isoxazolidinilo, um grupo tiazolinilo, um grupo tiazolidinilo, um grupo pirazolidinilo, um grupo dioxolanilo, um grupo dioxanilo e um grupo 5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazina, e o grupo heterocíclico acima pode estar condensado com outro grupo cíclico tal como um anel benzeno ("grupo heteroarilo bicíclico condensado"), por exemplo, um grupo benztienilo, um grupo benzotiazolilo, um grupo benzo-oxazolilo, um grupo isobenzofuranilo, um grupo 1,3-di-hidroisobenzofuranilo, um grupo quinolilo, um grupo 1,3-benzodioxolanilo, um grupo 1,4-benzodioxanilo, um grupo indolilo, um grupo isoindolilo e um grupo indolinilo. Os grupos heterocíclicos formados por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado podem estar substituídos com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α , são preferencialmente um grupo 2-piridilo, um grupo 5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazin-2-ilo, um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, ou um

grupo 1,3-benzotiazol-2-ilo, mais preferencialmente um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo ou um grupo 5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazin-2-ilo, e ainda mais preferivelmente um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo. Em R^2 , o grupo heterocíclico é preferencialmente um grupo heterocíclico com 6 membros contendo 1 ou 2 átomos de azoto, mais preferencialmente um grupo piridilo ou um grupo pirazinilo, e ainda mais preferivelmente um grupo 2-piridilo, um grupo 3-piridilo ou um grupo 2-pirazinilo.

Na presente invenção, "um grupo representado pela fórmula $=NOR^4$ " refere-se a um grupo no qual um grupo hidroxilo ou um acima mencionado "grupo alcóxido(C_1-C_6)" está ligado a um grupo imino. O grupo representado pela fórmula $=NOR^4$ é preferencialmente um grupo representado pela fórmula $=NOH$.

Na presente invenção, um "grupo heterocíclico formado por A e R^1 conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α " refere-se ao acima mencionado "grupo heterocíclico" ou ao acima mencionado "grupo heterocíclico" que está substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α . O grupo acima mencionado é preferencialmente um grupo 2-piridilo, um grupo 5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazin-2-ilo, um

grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo ou um grupo 1,3-benzotiazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes γ , mais preferencialmente um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo ou um grupo 5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, ainda mais preferivelmente um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-

oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo ou um grupo 5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, e particularmente preferivelmente um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo ou um grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo.

Na presente invenção, um "grupo fenilo que pode

estar substituído com 1 a 5 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α " refere-se a um grupo fenilo grupo ou um grupo fenilo substituído com 1 a 5 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α . O grupo acima mencionado é preferencialmente um grupo fenilo que pode estar substituído com 1 a 5 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ , mais preferencialmente um grupo 4-acetilfenilo, um grupo 4-(1-hidroxietil)fenilo, um grupo 4-metilsulfonilfenilo, um grupo 4-(1-azetidínil)sulfonilfenilo, um grupo 2-fluoro-4-metoxicarbonilfenilo, um grupo 4-carbamoil-2-fluorofenilo, um grupo 2-fluoro-4-metilaminocarbonilfenilo, um grupo 4-dimetilaminocarbonil-2-fluorofenilo, um grupo 4-(1-azetidínil)carbonil-2-fluorofenilo, um grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidínil)carbonilfenilo, um grupo 2-fluoro-4-(4-morfolínil)carbonilfenilo, um grupo 2-fluoro-4-metilaminossulfonilfenilo, um grupo 4-(1-azetidínil)sulfonil-2-fluorofenilo, um grupo 2-fluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo, um grupo 2-fluoro-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilo, um grupo 4-(1-azetidínil)carbonil-2-metilfenilo ou um grupo 4-(1-azetidínil)carbonil-2-trifluorometilfenilo, ainda mais preferencialmente um grupo 4-metilsulfonilfenilo, um grupo 4-(1-azetidínil)carbonil-2-fluorofenilo ou um grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidínil)carbonilfenilo, e particularmente preferível um grupo 4-metilsulfonilfenilo.

Na presente invenção, um "grupo heterocíclico que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados

independentemente a partir do Grupo de Substituintes α " em R^2 refere-se ao acima mencionado "grupo heterocíclico" ou ao acima mencionado "grupo heterocíclico" que está substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α . O grupo acima mencionado é preferencialmente um grupo 2-piridilo, um grupo 3-piridilo ou um grupo 2-pirazinilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ , mais preferencialmente um grupo 5-(1-azetidínil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-(4-metil-1-piperazinil)carbonil-2-pirazinilo, um grupo 2-metilaminocarbonil-5-piridilo, um grupo 2-metilaminossulfonil-5-piridilo ou um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, e ainda mais preferivelmente um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo ou um grupo 5-(1-azetidínil)carbonil-3-cloro-2-piridilo.

Na presente invenção, a fórmula geral (I) é preferencialmente a fórmula geral (Ia).

Na presente invenção, A é preferencialmente um grupo representado pela fórmula =NOH ou um átomo de oxigénio, e mais preferivelmente um átomo de oxigénio.

Na presente invenção, R^1 é preferencialmente um grupo alquilo(C_1-C_6), um grupo alcoxilo(C_1-C_6) ou um grupo mono-alquil(C_1-C_6)-amino halogenado, e mais preferivelmente um grupo metilo ou um grupo 2-cloroetilamino.

Na presente invenção, o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir de Grupo de Substituintes α é preferencialmente um grupo 2-piridilo, um grupo 5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazin-2-ilo, um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo ou um grupo 1,3-benzotiazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes γ , mais preferencialmente um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*R*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*R*)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*S*)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*S*)-4-hidroxi-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*S*)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-

ilo, um grupo (4*R*,5*R*)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo ou um grupo 5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazin-2-ilo, ainda mais preferivelmente um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*R*)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*S*)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*S*)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*R*)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo ou um grupo 5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazin-2-ilo, e particularmente preferivelmente um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*R*)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*S*)-

1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*, 5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*, 5*S*)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo ou um grupo (4*R*, 5*R*)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo.

Na presente invenção, R^2 é preferencialmente um grupo fenilo que pode estar substituído com 1 a 5 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ ou um grupo 2-piridilo, um grupo 3-piridilo ou um grupo 2-pirazinilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ , mais preferencialmente um grupo 4-metilsulfonilfenilo, um grupo 4-(1-azetidínil)carbonil-2-fluorofenilo, um grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidínil)carbonilfenilo, um grupo 5-(1-azetidínil)carbonil-3-cloro-2-piridilo, um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-(4-metil-1-piperazinil)carbonil-2-pirazinilo, um grupo 2-metilaminocarbonil-5-piridilo, um grupo 2-metilaminossulfonil-5-piridilo ou um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo, e ainda mais preferivelmente um grupo 4-metilsulfonilfenilo, um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo ou um grupo 5-(1-azetidínil)carbonil-3-cloro-2-piridilo.

Na presente invenção, R^3 é preferencialmente um grupo hidroxilo ou um grupo metoxilo.

Na presente invenção, R^4 é preferencialmente um átomo de hidrogénio.

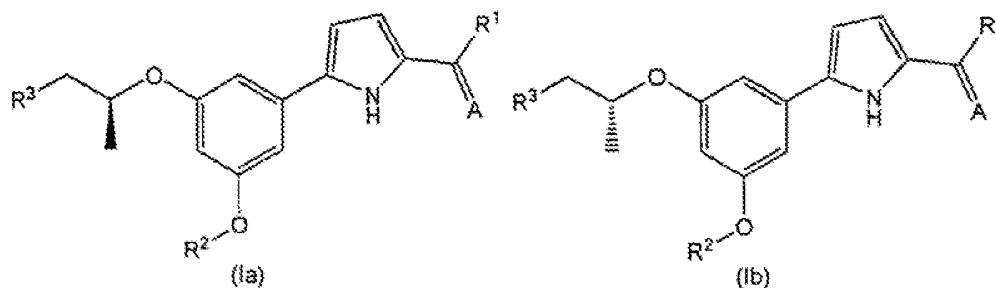
O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável representado pela fórmula geral (I) da presente invenção tem todos os isómeros (tais como o isómero cetoenol, um diastereómero, um isómero óptico, um rotâmero, etc.).

O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável representado pela fórmula geral (I) da presente invenção tem vários isómeros devido a existirem na molécula átomos de carbono assimétrico. Estes isómeros e misturas destes isómeros da presente invenção são todos representados por uma única fórmula, especificamente, a fórmula geral (I). Concordantemente, a presente invenção inclui a totalidade destes isómeros e misturas destes isómeros em proporções arbitrárias.

Os acima mencionados estereoisómeros podem ser obtidos sintetizando o composto da presente invenção utilizando um composto de partida estereoespecífico ou utilizando uma síntese assimétrica ou uma técnica de indução assimétrica ou isolando o composto sintetizado da presente invenção por um método comum de resolução ou separação óptica se desejado.

O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável representado pela fórmula geral (Ia) da presente invenção é mais preferido do que um composto ou seu sal

farmacologicamente aceitável representado pela fórmula geral (Ib) da presente invenção.



Um "seu sal farmacologicamente aceitável" refere-se a um sal que está livre de toxicidade proeminente e que pode ser utilizado como um fármaco. O composto representado pela fórmula geral (I) da presente invenção pode ser convertido para um sal fazendo-o reagir com um ácido no caso do composto ter um grupo básico tal como um grupo amino, ou fazendo-o reagir com uma base no caso de ter um grupo ácido tal como um grupo carboxilo.

Os exemplos de sais baseados num grupo básico incluem sais de ácidos halogenados tais como fluorídricos, clorídricos, bromídricos ou iodídricos, sais de ácidos inorgânicos tais como nitratos, percloratos, sulfatos ou fosfatos; alquil(C₁-C₆)sulfonatos tais como metanossulfonatos, trifluorometanossulfonatos ou etanossulfonatos, arilsulfonatos tais como benzenossulfonatos ou *p*-toluenossulfonatos; sais de ácidos orgânicos tais como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartaratos, oxalatos ou maleatos; e, sais de aminoácidos tais

como sais de glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutamático e ácido aspartático.

Por outro lado, exemplos de sais baseados em grupos acídicos incluem sais de metais tais como sais de metais alcalinos tais como sais de sódio, sais de potássio ou sais de lítio, sais de metais alcalino-terrosos tais como sais de cálcio ou sais de magnésio, sais de metais tais como sais de alumínio ou sais de ferro; sais de amins tais como sais inorgânicos tais como sais de amónio, ou sais orgânicos tais como sais de *t*-octilamina, dibenzilamina, morfolina, glucosamina, éster alquílico de fenilglicina, etilenodiamina, N-metilglucamina, guanidina, di-*et*ilamina, trietilamina, diciclo-hexilamina, N,N'-dibenzil-etilenodiamina, cloroprocaína, procaína, dietanolamina, N-benzilfenetilamina, piperazina, tetrametilamónio ou tris-(hidroximetil)aminometano; e, sais de aminoácidos tais como sais de glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutamático e ácido aspartático.

O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável representado pela fórmula geral (I) da presente invenção pode tornar-se num hidrato pela incorporação de moléculas de água ao ser deixado na atmosfera ou por recristalização, e tais hidratos estão também incluídos nos sais da presente invenção.

O composto ou seu sal farmacologicamente acei-

tável representado pela fórmula geral (I) da presente invenção pode tornar-se num solvato pela absorção de outro tipo de solvente, e tais solvatos estão também incluídos nos sais da presente invenção.

Na presente invenção, "síndrome metabólica" refere-se a um estado de doença que está baseado na resistência à insulina para o qual existe considerável maior risco para a doença arterial coronária devido à acumulação de múltiplos factores de risco nos vasos coronários (incluindo doenças de estilo de vida tais como hiperlipidemia, diabetes, obesidade e hipertensão) (Diabetes, Obesity and Metabolism, 9, 2007, 246-258; Journal of the American Medical Association, 285, 2486-2497 (2001); Diabet. Med., 15, 539-553 (1998)).

[Efeito da Invenção]

O composto representado pela fórmula geral (I) da presente invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, tem superior actividade activadora da GK, e é útil como um fármaco para a prevenção e/ou tratamento de uma doença seleccionada a partir do grupo consistindo de diabetes, tolerância debilitada para a glucose, diabetes gestacional, complicações crónicas da diabetes (incluindo neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética e macroangiopatia diabética) e síndrome metabólica em animais de sangue quente (e preferen-

cialmente em mamíferos, incluindo humanos). Adicionalmente, o novo composto representado pela fórmula geral (I) proporcionado pela presente invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, tem superior actividade activadora da GK e é útil como um ingrediente activo de um fármaco para a prevenção e/ou tratamento das acima mencionadas doenças em animais de sangue quente (e preferencialmente em mamíferos, incluindo humanos). Exemplos preferidos de doenças incluem diabetes e tolerância debilitada para a glucose. O composto representado pela fórmula geral (I) da presente invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, pode preferencialmente ser utilizado como um fármaco para o tratamento das acima mencionadas doenças.

MELHOR FORMA DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

O composto representado pela fórmula geral (I) da presente invenção pode ser produzido de acordo com os Métodos A a L descritos abaixo.

Não existem limitações particulares sobre o solvente utilizado nas reacções de cada um dos passos dos seguintes Métodos A a L desde que ele dissolva os materiais de partida até uma certa extensão sem prejudicar a reacção, e o solvente é, por exemplo, seleccionado a partir do grupo de solventes indicado abaixo. O grupo de solventes é composto de hidrocarbonetos tais como pentano, hexano, octano, éter de petróleo, ligroína ou ciclo-hexano; amidas

tais como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona ou hexametilfosfato de triamida; éteres tais como éter dietílico, éter di-isopropílico, tetra-hidrofurano, dioxano, dimetoxietano ou éter dimetílico de dietilenoglicol; álcoois tais como metanol, etanol, *n*-propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, *t*-butanol, álcool isoamílico, dietilenoglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol ou metilcelulose; sulfóxidos tais como dimetilsulfóxido; sulfonas tais como sulfolano; nitrilos tais como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo ou isobutironitrilo; ésteres tais como formato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo ou carbonato de dietilo; cetonas tais como acetona, metil-etil-cetona, 4-metil-2-pentanona, metil-isobutil-cetona, isoforona ou ciclo-hexanona; compostos nitro tais como nitroetano ou nitrobenzeno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenzeno, diclorobenzeno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; ácidos carboxílicos tais como ácido acético, ácido fórmico, ácido propiônico, ácido butírico ou ácido trifluoroacético; aminas tais como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, di-isopropiletilamina, diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 2,6-lutidina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di(*t*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo-

[5.4.0]undec-7-eno (DBU) ou piperidina; água; e, solventes mistos destes.

Os exemplos de bases utilizadas nas reacções de cada um dos passos dos seguintes Métodos A a L incluem bases inorgânicas tais como carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de lítio ou carbonato de cézio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos tais como hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio ou hidrogenocarbonato de lítio; acetatos de metais alcalinos tais como acetato de sódio, acetato de potássio, acetato de lítio ou acetato de cézio; hidretos de metais alcalinos tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio ou hidreto de potássio; hidróxidos de metais alcalinos tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de bário ou hidróxido de lítio; e fluoretos de metais alcalinos tais como fluoreto de sódio ou fluoreto de potássio; alcóxidos de metais alcalinos tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, *t*-butóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de potássio, *t*-butóxido de potássio ou metóxido de lítio; trialquilsilóxidos de metais alcalinos tais como trimetilsilóxido de sódio, trimetilsilóxido de potássio ou trimetilsilóxido de lítio; mercaptanos de metais alcalinos tais como tiometóxido de sódio ou tioetóxido de sódio; bases orgânicas tais como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N,N-di-isopropiletilamina, di-ciclo-hexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 2,6-lutidina, 4-pirrolidinopiridina, pico-

lina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-di(*t*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) ou 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); bases organometálicas tais como *n*-butil-lítio, diisopropilamida de lítio ou bis(trimetilsilil)amida de lítio; e aminoácidos tais como prolina.

Os exemplos de agentes de condensação utilizados nas reacções de cada um dos passos dos seguintes Métodos A a L incluem hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio (HATU), anidrido cíclico do ácido 1-propanofosfónico (T3P), di-ciclo-hexilcarbodiimida (DCCD), cloridrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCl·HCl), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCl), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio *n*-hidratado (DMT-MM), cloroformato de isobutilo (IBCF), 1,1'-carbonil-bis-1*H*-imidazole (CDI), cianofosfonato de dietilo (DEPC), fosforazidato de difenilo (DPPA), *N*-hidroxisuccinimida, *N*-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxiimida e dissulfureto de dipiridilo, e estes podem ser utilizados na presença de 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) ou 1-hidroxibenzotriazole mono-hidratado conforme o necessário.

Os agentes de demetilação utilizados nas reacções de cada um dos passos dos seguintes Métodos A a L incluem tiometóxido de sódio, tioetóxido de sódio, tiofenóxido de

sódio, iodotrimetilsilano, cloreto de alumínio, brometo de alumínio, tribrometo de boro, tri-iodeto de boro, iodeto de metilmagnésio e brometo de hidrogénio.

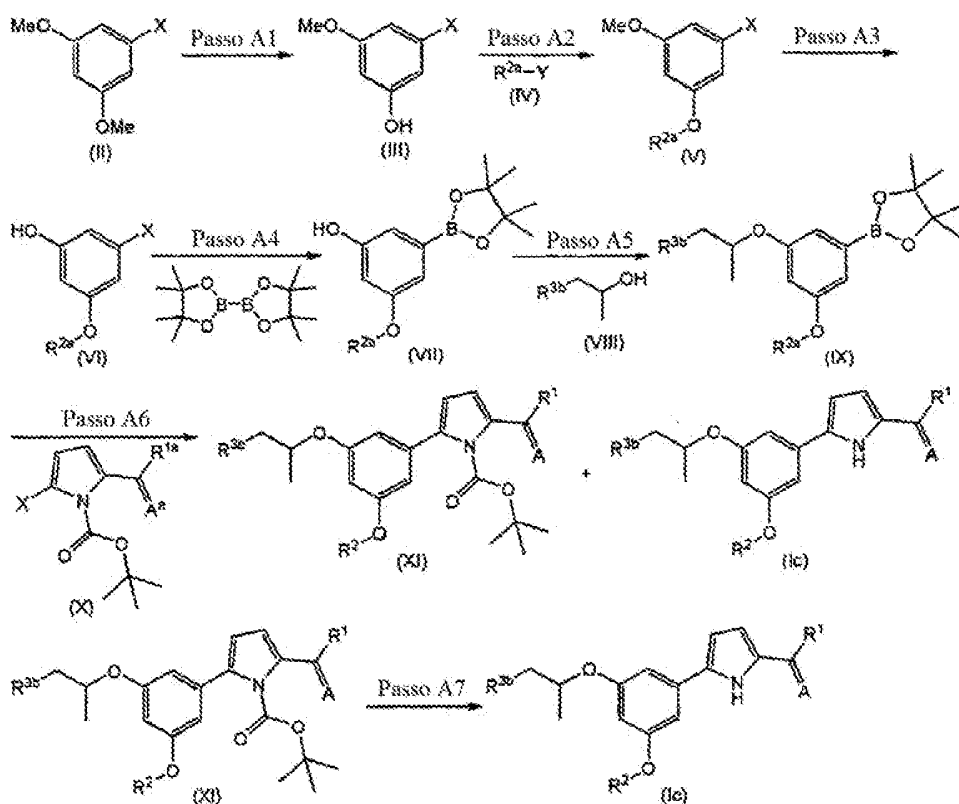
Os exemplos de catalisadores de paládio utilizados em cada um dos passos dos seguintes Métodos A a L incluem catalisadores de paládio zero-valente ou catalisadores de paládio divalente tais como tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), paládio-carvão activado, acetato de paládio(II), trifluoroacetato de paládio(II), paládio preto, brometo de paládio(II), cloreto de paládio(II), iodeto de paládio(II), cianeto de paládio(II), nitrato de paládio(II), óxido de paládio(II), sulfato de paládio(II), diclorobis(acetonitrilo) paládio(II), diclorobis(benzonitrilo)paládio(II), dicloro(1,5-ciclo-octadieno)paládio(II), acetilacetonapaládio(II), sulfureto de paládio(II), dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), tetrafluoroborato de tetraquis(acetonitrilo)paládio(II) e dímeros de cloreto de arilo-paládio.

As temperaturas reaccionais nas reacções de cada um dos passos dos seguintes Métodos A a L variam dependendo do solvente, materiais de partida, reagentes e semelhantes, enquanto os tempos reaccionais variam dependendo do solvente, materiais de partida, reagentes, temperatura reaccional e semelhantes.

Nas reacções de cada um dos passos dos seguintes Métodos A a L, cada composto desejado é recolhido a partir da mistura reaccional de acordo com métodos convencionais após a conclusão da reacção. O composto desejado é obtido como se segue, por exemplo. A mistura reaccional é apropriadamente neutralizada e a matéria insolúvel, se presente, é removida por filtração. Depois, são adicionados água e um solvente orgânico imiscível tal como acetato de etilo, e a fase orgânica contendo o composto desejado é separada. A fase orgânica é lavada com água ou semelhante e então secada sobre sulfato de magnésio anidro, sulfato de sódio anidro, bicarbonato de sódio anidro ou semelhante e filtrada. Depois, o solvente é evaporado. O resultante composto desejado pode ser isolado e purificado se necessário combinado apropriadamente métodos usuais, por exemplo, métodos adequadamente utilizados para o isolamento e purificação de compostos orgânicos tais como recristalização e reprecipitação e eluindo com um eluente apropriado pela aplicação de cromatografia. O composto desejado insolúvel num solvente pode ser purificado pela lavagem do resultante produto sólido em bruto com um solvente. O composto desejado em cada passo pode também ser utilizado como está para a reacção seguinte sem purificação.

O Método A é um método para produzir um composto representado pela fórmula geral (Ic) na qual R^3 é um grupo alcóxilo (C_1-C_6) de entre os compostos representados pela fórmula geral (I).

Método A



Na presente invenção, A, R^1 e R^2 são como definido acima, R^{3b} representa um grupo alcóxilo (C_1-C_6), X representa um átomo de halogéneo (preferencialmente um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo, e mais preferencialmente um átomo de bromo), Y representa um átomo de halogéneo, um grupo alquil (C_1-C_6) sulfonilóxido, um grupo alcoxi (C_1-C_6) sulfonilóxido ou um grupo aril (C_6-C_{10}) sulfonilóxido (preferencialmente um átomo de halogéneo, mais preferencialmente um átomo de flúor ou um átomo de cloro, e ainda mais preferivelmente um átomo de flúor), e A^a , R^{1a} e R^{2a} são grupos nos quais um grupo amino, um grupo hidroxilo e/ou um grupo carboxilo contido como substituinte nos grupos A, R^1 e R^2 é um grupo amino, um grupo hidroxilo e/ou

um grupo carboxilo opcionalmente protegidos, ou representam os mesmos grupos como definido para os grupos A, R¹ e R².

Passo A1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (III).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (II) com um agente de demetilação num solvente.

O composto representado pela fórmula geral (II) utilizado neste passo é tanto um composto conhecido como facilmente produzido em concordância com um método conhecido ou a ele semelhante utilizando um composto conhecido para material de partida.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente uma amida e mais preferencialmente N-metil-2-pirrolidona.

O agente de demetilação utilizado neste passo é preferencialmente tiometóxido de sódio.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de 50°C a 140°C e preferencialmente de 80 °C a 120 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,5 a 12 horas e preferencialmente de 1 a 5 horas.

Passo A2

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (V).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (III) com um composto representado pela fórmula geral (IV) num solvente e na presença de uma base.

O composto representado pela fórmula geral (IV) utilizado neste passo é tanto um composto conhecido como é facilmente produzido em concordância com um método conhecido ou método a ele similar utilizando um composto conhecido para material de partida.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente uma amida, e mais preferivelmente N,N-dimetilformamida.

A base utilizada neste passo é preferencialmente um carbonato de metal alcalino, e mais preferivelmente carbonato de potássio.

A temperatura reaccional neste passo é normal-

mente de 50 °C a 140 °C e preferencialmente de 80 °C a 120 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 12 a 72 horas e preferencialmente de 24 a 48 horas.

Passo A3

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (VI).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (V) com um agente de demetilação num solvente.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um hidrocarboneto halogenado, e mais preferivelmente diclorometano.

O agente de demetilação utilizado neste passo é preferencialmente tribrometo de boro.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -100 °C a 40 °C e preferencialmente de -78 °C a 25 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 1 a 72 horas e preferencialmente de 12 a 36 horas.

Passo A4

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (VII).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (VI) com bis(pinacolato)diboro num solvente e na presença de um catalisador de paládio e uma base inorgânica.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente uma amida, e mais preferivelmente N,N-dimetilformamida.

O catalisador de paládio utilizado neste passo é preferencialmente um catalisador de paládio divalente, e mais preferivelmente o complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano.

A base inorgânica utilizada neste passo é preferencialmente um acetato de metal alcalino, e mais preferivelmente acetato de potássio.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de 50 °C a 130 °C e preferencialmente de 70 °C a 110 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 1 a 24 horas e preferencialmente de 2 a 10 horas.

Passo A5

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (IX).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (VII) com um composto representado pela fórmula geral (VIII) num solvente e na presença de trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietilo.

O composto representado pela fórmula geral (VIII) utilizado neste passo, e o seu isómero óptico, são tanto compostos conhecidos como são facilmente produzidos em concordância com um método conhecido ou método similar a ele utilizando um composto conhecido para material de partida.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um éter, e mais preferivelmente tetra-hidrofurano.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -20 °C a 40 °C e preferencialmente de 0 °C a 25 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,5 a 72 horas e preferencialmente de 1 a 36 horas.

Passo A6

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XI) e um composto representado pela fórmula geral (Ic).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (IX) com um composto representado pela fórmula geral (X) num solvente e na presença de um catalisador de paládio e de uma base inorgânica, seguido da remoção de um grupo protector de um grupo amino, um grupo hidroxilo e/ou um grupo carboxilo em A^a, R^{1a} e R^{2a} conforme o desejado.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um éter, um hidrocarboneto aromático, um álcool, água ou um solvente misto deles, mais preferivelmente dioxano, tolueno, etanol, água ou um solvente misto deles, e ainda mais preferivelmente um solvente misto de dioxano e água ou um solvente misto de tolueno, etanol e água.

O catalisador de paládio utilizado neste passo é preferencialmente um catalisador de paládio divalente, e mais preferencialmente um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano.

A base inorgânica utilizada neste passo é preferencialmente um carbonato de metal alcalino, e mais preferivelmente carbonato de potássio.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de 25 °C a 100 °C e preferencialmente de 40 °C a 70 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,5 a 12 horas e preferencialmente de 1 a 5 horas.

Passo A7

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (Ic).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XI) com um ácido num solvente.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um hidrocarboneto halogenado, e mais preferivelmente diclorometano.

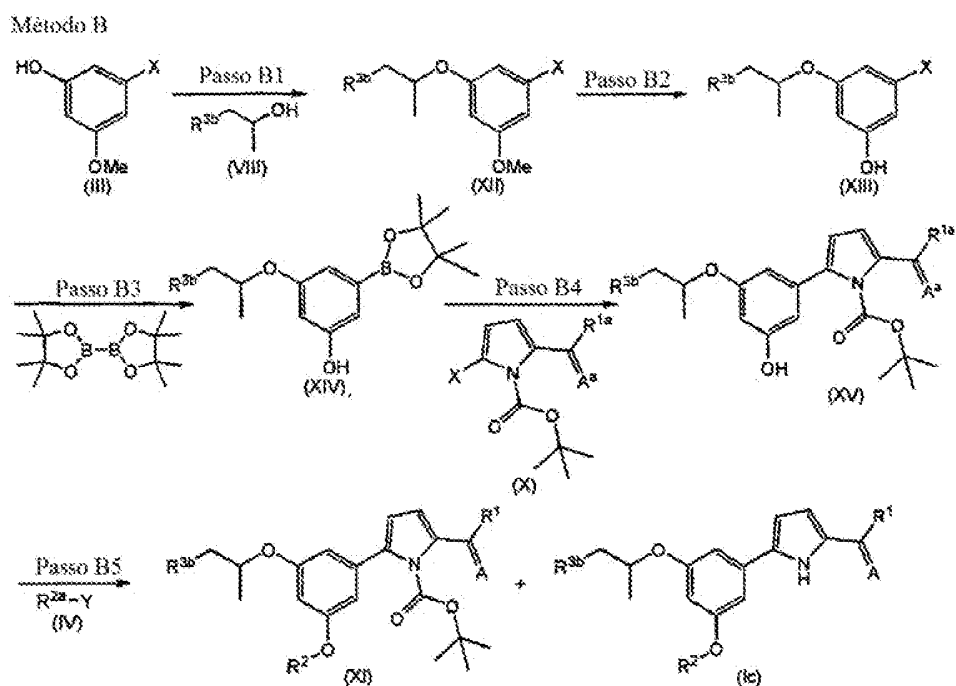
O ácido utilizado neste passo é, por exemplo, halogeneto de hidrogénio tal como cloreto de hidrogénio gasoso ou brometo de hidrogénio gasoso; ácidos minerais tais como ácido sulfúrico, ácido bromídrico ou ácido clorídrico; ácidos sulfónicos orgânicos tais como ácido metanossulfónico, ácido *p*-toluenossulfónico, *p*-toluenosulfonato de piridínio (PPTS), ácido camforossulfónico ou ácido trifluorometanossulfónico; ácidos carboxílicos tais como ácido acético, ácido fórmico ou ácido trifluoroacético; ácidos de Lewis tais como cloreto de alumínio, cloreto de zinco, iodeto de zinco, tetracloreto de estanho,

triclóreto de titânio, trifluoreto de boro ou tribrometo de boro; sulfato de metilo; ou uma resina permutadora de iões acídica, preferencialmente um ácido carboxílico, e mais preferivelmente ácido trifluoroacético.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -20 °C a 60 °C e preferencialmente de 0 °C a 40 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,1 a 5 horas e preferencialmente de 0,5 a 3 horas.

O Método B é um método para produzir um composto representado pela fórmula geral (Ic) no qual R^3 é um grupo alcoxilo (C_1-C_6) de entre os compostos representados pela fórmula geral (I).



Na presente invenção, A, R¹, R², R^{3b}, A^a, R^{1a}, R^{2a}, X e Y são como definido acima.

Passo B1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XII).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (III) obtido no acima mencionado Passo A1 do Método A com um composto representado pela fórmula geral (VIII) num solvente e na presença de trifenilfosfina e de azodicarboxilato de dietilo.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um hidrocarboneto aromático, e mais preferivelmente tolueno.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -20 °C a 40 °C e preferencialmente de 0 °C a 25 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,1 a 72 horas e preferencialmente de 0,5 a 36 horas.

Passo B2

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XIII).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no acima mencionado Passo A1 do Método A fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XII) com um agente de demetilação.

Passo B3

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XIV).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no acima mencionado Passo A4 do Método A fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XIII) com bis(pinacolato)diboro num solvente e na presença de um catalisador de paládio e uma base inorgânica.

Passo B4

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XV).

Isto é levado a cabo da mesma forma como no acima mencionado Passo A6 do Método A fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XIV) com um composto representado pela fórmula geral (X) num solvente e na presença de um catalisador de paládio e de uma base inorgânica.

Passo B5

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XI) e um composto representado fórmula geral (Ic).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XV) com um composto representado pela fórmula geral (IV) num solvente e na presença de uma base, seguido da remoção de um grupo protector de um grupo amino, grupo hidroxilo e/ou grupo carboxilo em A^a, R^{1a} e R^{2a} conforme o desejado.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um sulfóxido ou uma amida, e mais preferencialmente dimetilsulfóxido ou N,N-dimetilformamida.

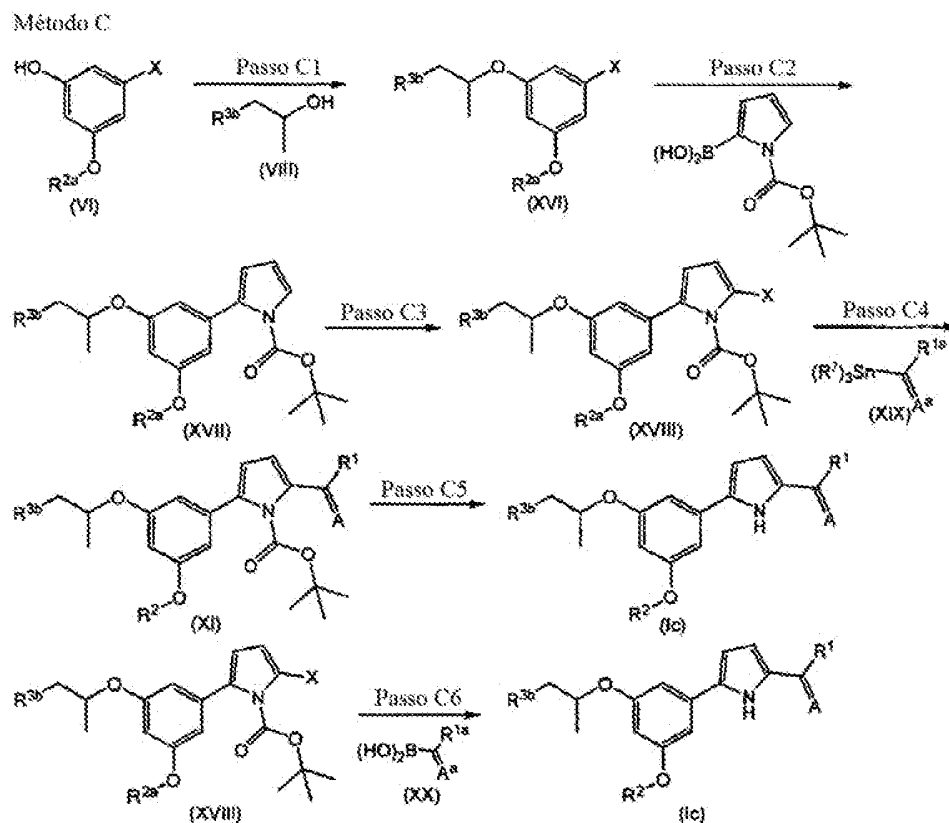
A base utilizada neste passo é preferencialmente um hidreto de metal alcalino ou um carbonato de metal alcalino, e mais preferivelmente hidreto de sódio ou carbonato de potássio.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de 50 °C a 140 °C e preferencialmente de 80 °C a 120 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 1 a 72 horas e preferencialmente de 3 a 36 horas.

O Método C é um método para produzir um composto

representado pela fórmula geral (Ic) no qual R^3 é um grupo alcoxilo(C_1-C_6) de entre os compostos representados pela fórmula geral (I).



Na presente invenção, A, R^1 , R^2 , R^{3b} , A^a , R^{1a} , R^{2a} e X são como definido acima, e R^7 representa um grupo alquilo(C_1-C_6) (e preferencialmente um grupo *n*-butilo).

Passo C1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XVI).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no

acima mencionado Passo B1 do Método B fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (VI) obtido no acima mencionado Passo A3 do Método A com um composto representado pela fórmula geral (VIII) num solvente e na presença de trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietilo.

Passo C2

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XVII).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XVI) com ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolo-2-borónico num solvente e na presença de um catalisador de paládio, trifenilfosfina e uma base inorgânica.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um éter, água ou um solvente misto destes, mais preferencialmente dimetoxietano, água ou um solvente misto destes, e ainda mais preferivelmente um solvente misto de dimetoxietano e água.

O catalisador de paládio utilizado neste passo é preferencialmente um catalisador de paládio divalente, e mais preferivelmente acetato de paládio(II).

A base utilizada neste passo é preferencialmente um carbonato de metal alcalino, e mais preferivelmente carbonato de potássio.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de 40 °C a 100 °C e preferencialmente de 60 °C a 90 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 1 a 72 horas e preferencialmente de 3 a 24 horas.

Passo C3

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XVIII).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XVII) com um agente halogenante num solvente.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um éter ou um solvente misto de um éter e um álcool, e mais preferivelmente tetra-hidrofurano ou um solvente misto de tetra-hidrofurano e metanol.

O agente halogenante utilizado neste passo é, por exemplo, um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, brometo de hidrogénio ou iodeto de hidrogénio; uma molécula de halogéneo tal como cloro, bromo ou iodo; ou uma succinimida tal como N-cloro-succinimida, N-bromo-succinimida ou N-iodo-succinimida, preferencialmente uma succinimida, e mais preferivelmente N-bromo-succinimida.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -20 °C a 40 °C e preferencialmente de 0 °C a 25 °C.

O tempo de reacção neste passo é normalmente de 0,5 a 24 horas e preferencialmente de 1 a 12 horas.

Passo C4

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XI).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XVIII) com um composto representado pela fórmula geral (XIX) num solvente e na presença de um catalisador de paládio, seguido da remoção de um grupo protector de um grupo amino, grupo hidroxilo e/ou grupo carboxilo em A^a, R^{1a} e R^{2a} conforme o desejado.

O composto representado pela fórmula geral (XIX) utilizado neste passo é tanto um composto conhecido como é facilmente produzido em concordância com um método conhecido ou método similar a ele utilizando um composto conhecido para material de partida.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um hidrocarboneto aromático, e mais preferivelmente tolueno.

O catalisador de paládio utilizado neste passo é preferencialmente um catalisador de paládio zero-valente, e mais preferivelmente tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0).

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de 90 °C a 130 °C e preferencialmente de 100 °C a 120 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 1 a 72 horas e preferencialmente de 3 a 24 horas.

Passo C5

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (Ic).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no acima mencionado passo A7 do Método A fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XI) com um ácido.

Passo C6

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (Ic).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XVIII) com um composto representado pela fórmula geral (XX) num solvente e na presença de um catalisador de paládio e uma base

inorgânica, seguido da remoção de um grupo protector de um grupo amino, um grupo hidroxilo e/ou um grupo carboxilo em A^a, R^{1a} e R^{2a} conforme o desejado.

O composto representado pela fórmula geral (XX) utilizado neste passo é tanto um composto conhecido como é facilmente produzido em concordância com um método conhecido ou método similar a ele utilizando um composto conhecido para material de partida.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um éter, água ou um solvente misto destes, mais preferencialmente dimetoxietano, água ou um solvente misto destes, e ainda mais preferivelmente um solvente misto de dimetoxietano e água.

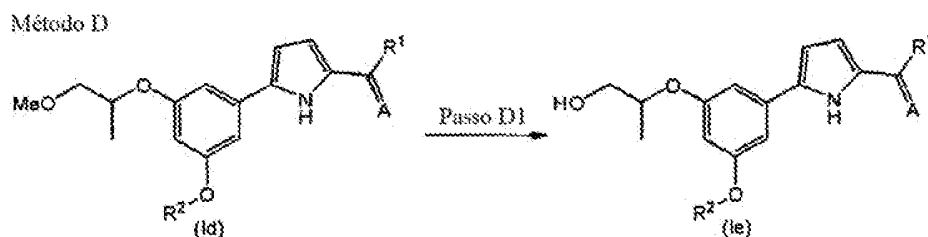
O catalisador de paládio utilizado neste passo é preferencialmente um catalisador de paládio divalente, e mais preferencialmente um complexo dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano.

A base inorgânica utilizada neste passo é preferencialmente um carbonato de um metal alcalino, e mais preferivelmente carbonato de potássio.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de 60 °C a 120 °C e preferencialmente de 80 °C a 100 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 1 a 480 horas e preferencialmente de 12 a 240 horas.

O Método D é um método para produzir um composto representado pela fórmula geral (Ie) na qual R^3 é um grupo hidroxilo de entre compostos representados pela fórmula geral (I).



Na presente invenção, A, R^1 e R^2 são como definido acima.

Passo D1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (Ie).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (Id) no qual R^{3b} é um grupo metoxilo de entre os compostos representados pela fórmula geral (Ic) obtido no acima mencionado Passo A6 do Método A, acima mencionado Passo A7 do Método A, acima mencionado Passo B5 do Método B, acima mencionado Passo C5 do Método C e acima mencionado Passo C6 do Método C, com um agente de demetilação num solvente.

O solvente utilizado neste passo é preferen-

cialmente um hidrocarboneto halogenado, e mais preferencialmente diclorometano.

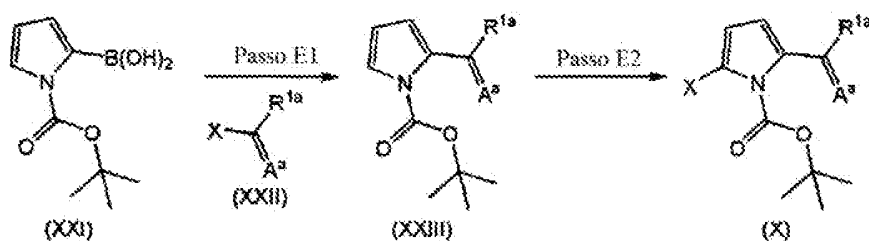
O agente de demetilação utilizado neste passo é preferencialmente iodotrimetilsilano ou tribrometo de boro, e mais preferivelmente tribrometo de boro.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e preferencialmente de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,05 a 12 horas e preferencialmente de 0,1 a 3 horas.

O Método E é um método para produzir um composto representado pela fórmula geral (X) utilizado no acima mencionado Passo A6 do Método A e no acima mencionado Passo B4 do Método B.

Método E



Na presente invenção, A^a , R^{1a} e X são como definido acima.

Passo E1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXIII).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no acima mencionado Passo C2 do Método C fazendo reagir ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolo-2-borónico (XXI) com um composto representado pela fórmula geral (XXII) num solvente e na presença de um catalisador de paládio, trifenilfosfina e uma base inorgânica.

O ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolo-2-borónico (XXI) utilizado neste passo é facilmente produzido em concordância com um método conhecido ou método similar a ele utilizando um composto conhecido para material de partida.

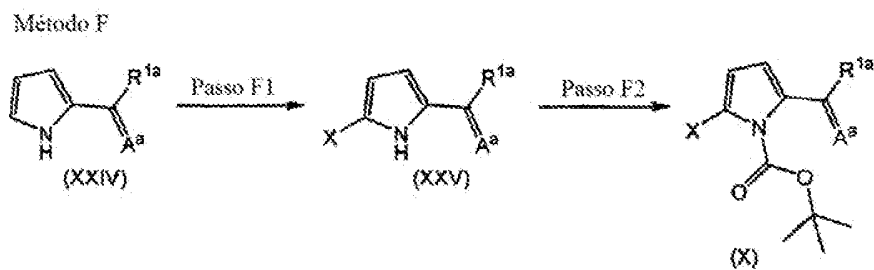
O composto representado pela fórmula geral (XXII) utilizado neste passo é tanto um composto conhecido como é facilmente produzido em concordância com um método conhecido ou método similar a ele utilizando um composto conhecido para material de partida.

Passo E2

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (X).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no acima mencionado Passo C3 do Método C fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXIII) com um agente de halogenação num solvente.

O Método F é um método para produzir um composto representado pela fórmula geral (X) utilizado no acima mencionado Passo A6 do Método A e no Passo B4 do Método B.



Na presente invenção, A^a , R^{1a} e X são como definido acima.

Passo F1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXV).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no acima mencionado Passo C3 do Método C fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXIV) com um agente de halogenação num solvente.

O composto representado pela fórmula geral (XXIV)

utilizado neste passo é tanto um composto conhecido como é facilmente produzido em concordância com um método conhecido ou método similar a ele utilizando um composto conhecido para material de partida.

Passo F2

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (X).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXV) com dicarbonato de di-*t*-butilo num solvente e na presença de uma base.

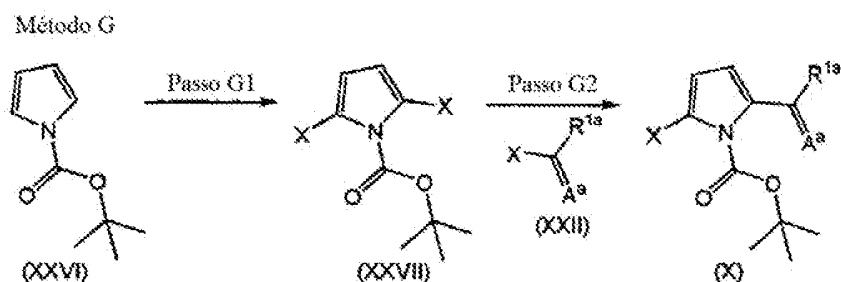
O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um hidrocarboneto halogenado, e mais preferencialmente diclorometano.

A base utilizada neste passo é preferencialmente uma base orgânica, Mais preferencialmente trietilamina, 4-dimetilaminopiridina ou uma base mista destas, e ainda mais preferivelmente uma base mista de trietilamina e 4-dimetilaminopiridina.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -20 °C a 40 °C e preferencialmente de 0 °C a 25 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,1 a 12 horas e preferencialmente de 0,5 a 3 horas.

O Método G é um método para produzir um composto representado pela fórmula geral (X) utilizado no acima mencionado Passo A6 do Método A e no acima mencionado Passo B4 do Método B.



Na presente invenção, A^a , R^{1a} e X são como definido acima.

Passo G1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXVII).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no acima menciona Passo C3 do Método C fazendo reagir pirrolo-1-carbonato de *t*-butilo (XXVI) com um agente de halogenação num solvente.

O pirrolo-1-carbonato de *t*-butilo (XXVI) utilizado neste passo é facilmente produzido em concordância com um método conhecido ou método similar a ele utilizando um composto conhecido para material de partida.

Passo G2

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (X).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXVII) com um composto representado pela fórmula geral (XXII) num solvente e na presença de uma base.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um éter, e mais preferivelmente éter dietílico.

A base utilizada neste passo é preferencialmente uma base organometálica, e mais preferencialmente *n*-butil-lítio.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -100 °C a 40 °C e preferencialmente de -78 °C a 25 °C.

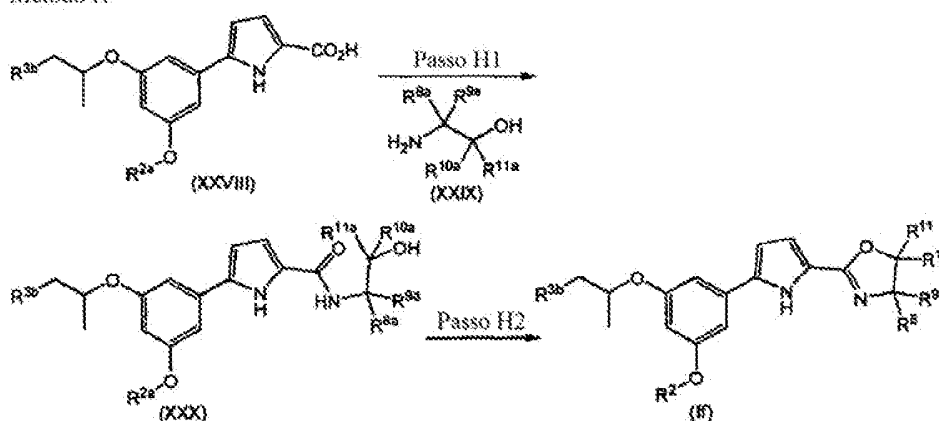
O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,5 a 24 horas e preferencialmente de 1 a 12 horas.

Pode também ser produzido um composto representado pela fórmula geral (I) no qual A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado formam um grupo heterocíclico que pode estar substituído com 1 a 3 grupos

seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α em concordância com um método que em último lugar constrói um anel heterocíclico. Por exemplo, os Métodos H e I indicam métodos no caso do grupo heterocíclico ser um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo ou um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo. São também facilmente produzidos outros grupos heterocíclicos de acordo com métodos similares.

O Método H é um método para produzir um composto representado pela fórmula geral (If), no qual o grupo heterocíclico formado por A e R^1 conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α , e R^3 é um grupo alcoxilo(C_1 - C_6) de entre os compostos representados pela fórmula geral (I).

Método H



Na presente invenção, R^2 , R^{3b} e R^{2a} são como definido acima, R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} representam um átomo de hidrogénio ou um grupo pertencente ao Grupo de Substituintes α , e R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} e R^{11a} são grupos nos quais um grupo amino, um grupo hidroxilo e/ou um grupo carboxilo contido como substituinte nos grupos R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} é um grupo amino, um grupo hidroxilo e/ou um grupo carboxilo opcionalmente protegido, ou representa os mesmos grupos como definido para os grupos R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} .

Passo H1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXX).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXVIII) com um composto representado pela fórmula geral (XXIX) num solvente e na presença de um agente de condensação e na presença ou ausência de uma base.

O composto representado pela fórmula geral (XXIX) utilizado neste passo é tanto um composto conhecido como é facilmente produzido em concordância com um método conhecido ou método similar a ele utilizando um composto conhecido para material de partida.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um álcool, um hidrocarboneto halogenado ou uma amida,

e mais preferivelmente metanol, diclorometano ou N,N-dimetilformamida.

O agente de condensação utilizado neste passo é preferencialmente DMT-MM, WSCI·HCl ou HATU.

A base utilizada neste passo é preferencialmente uma base orgânica, e mais preferivelmente N-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina ou N,N-di-isopropiletilamina.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -20 °C a 60 °C e preferencialmente de 0 °C a 30 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,5 a 72 horas e preferencialmente de 1 a 24 horas.

Passo H2

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (If).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado fórmula geral (XXX) com uma base e anidrido do ácido metanossulfônico ou bis(2-metoxietil)-amino trifluoreto de enxofre num solvente, seguidoda remoção de um grupo protector de um grupo amino, grupo hidroxilo e/ou grupo carboxilo em R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} e R^{11a}.

O solvente utilizado neste passo é preferencial-

mente um éter, e mais preferivelmente tetra-hidrofurano ou dimetoxietano.

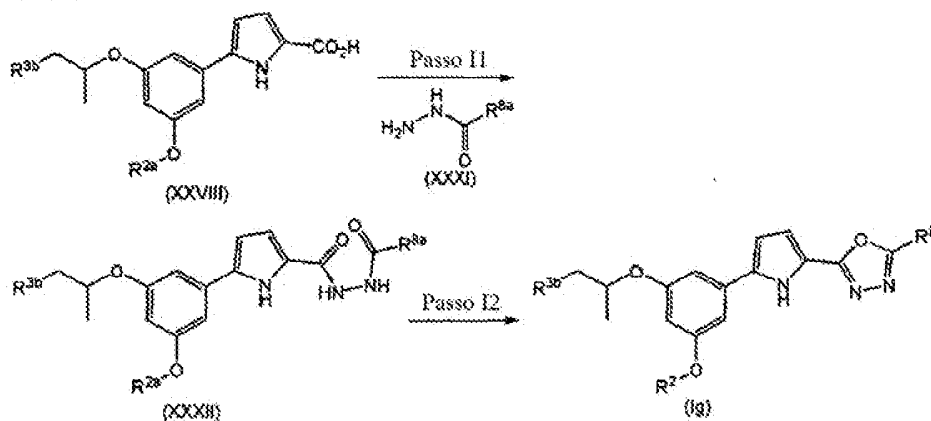
No caso de se utilizar anidrido do ácido metanossulfónico, a base utilizada neste passo é preferencialmente uma base orgânica, e mais preferivelmente trietilamina. No caso de se utilizar bis(2-metoxietil)amino trifluoreto de enxofre, a base é preferencialmente um carbonato de metal alcalino, e mais preferivelmente carbonato de potássio.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -100 °C a 85 °C, e no caso de se utilizar anidrido do ácido metanossulfónico, é preferencialmente de 10 °C a 60 °C. No caso de se utilizar bis(2-metoxietil)amino trifluoreto de enxofre, a temperatura reaccional é preferencialmente de -78 °C a 30 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,5 a 72 horas e preferencialmente de 1 a 24 horas.

O Método I é um método para produzir um composto representado pela fórmula geral (Ig), no qual o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 grupo seleccionado a partir do Grupo de Substituintes α , e R³ é um grupo alcóxido (C₁-C₆) de entre os compostos representados pela fórmula geral (I).

Método I



Na presente invenção, R^2 , R^{3b} , R^8 , R^{2a} e R^{8a} são como definido acima.

Passo I1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXXII).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no acima mencionado Passo H1 do Método H fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXVIII) com um composto representado pela fórmula geral (XXXI) num solvente, na presença de um agente de condensação e na presença ou ausência de uma base.

O composto representado pela fórmula geral (XXXI) utilizado neste passo é tanto um composto conhecido como é facilmente produzido em concordância com um método conhecido ou método similar a ele utilizando um composto conhecido para material de partida.

Passo I2

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (Ig).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXXII) com cloreto de *p*-toluenossulfonilo e uma base num solvente, seguido da remoção de um grupo protector de um grupo amino, grupo hidroxilo e/ou grupo carboxilo em R^{2a} e R^{3a} conforme o desejado.

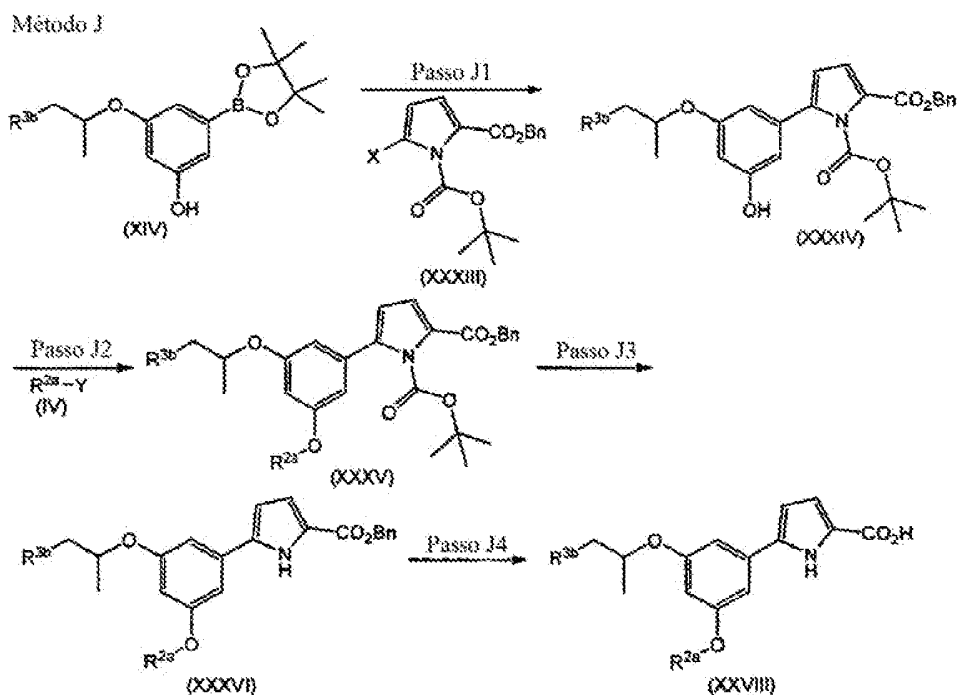
O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um hidrocarboneto halogenado, e mais preferivelmente diclorometano.

A base utilizada neste passo é preferencialmente uma base orgânica, e mais preferivelmente trietilamina.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -20 °C a 40 °C e preferencialmente de 0 °C a 30 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,5 a 24 horas e preferencialmente de 1 a 12 horas.

O Método J é um método para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXVIII) utilizado no acima mencionado Passo H1 do Método H, acima mencionado Passo I1 do Método I e acima mencionado Passo L1 do Método L.



Na presente invenção, R^{2a} , R^{3b} , X e Y são como definido acima.

Passo J1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXXIV).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no acima mencionado Passo A6 do Método A fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XIV) obtido no acimamencionado Passo B3 do Método B com um composto representado pela fórmula geral (XXXIII) num solvente e na presença de um catalisador de paládio e uma base inorgânica.

Passo J2

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXXV).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXXIV) com um composto representado pela fórmula geral (IV) num solvente e na presença de uma base.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente uma amida ou um nitrilo, e mais preferivelmente N,N-dimetilformamida ou acetonitrilo.

A base utilizada neste passo é preferencialmente um carbonato de metal alcalino, e mais preferivelmente carbonato de potássio.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de 50 °C a 140 °C e preferencialmente de 60 °C a 100 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 1 a 72 horas e preferencialmente de 2 a 24 horas.

Passo J3

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXXVI).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no

acima mencionado Passo A7 do Método A fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXXV) com um ácido.

Passo J4

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXVIII).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXXVI) num solvente e sob uma atmosfera de hidrogénio na presença de um catalisador de paládio.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um éter, um álcool ou um éster, e mais preferivelmente tetra-hidrofurano, metanol, etanol ou acetato de etilo.

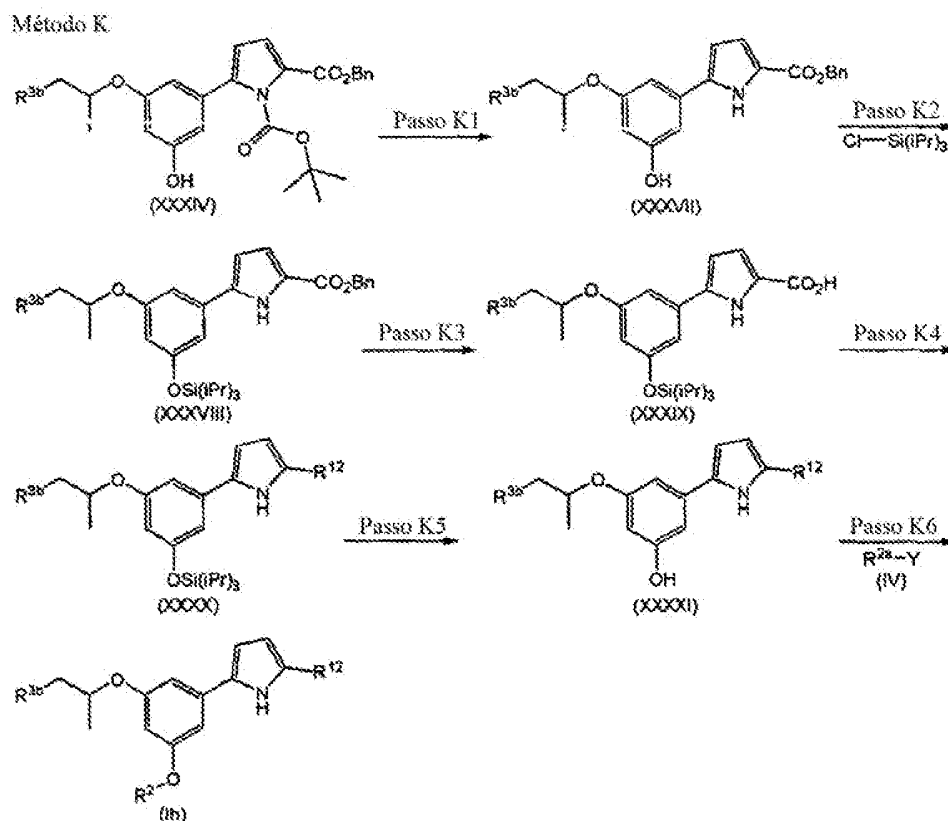
O catalisador de paládio utilizado neste passo é preferencialmente um catalisador de paládio zero-valente, e mais preferivelmente paládio-carvão activado.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -10 °C a 40 °C e preferencialmente de 0 °C a 30 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,1 a 72 horas e preferencialmente de 0,5 a 24 horas.

O Método K é um método para produzir um composto representado pela (Ih), no qual o grupo heterocíclico

formado por A e R^1 conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α ou um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 grupo seleccionado a partir do Grupo de Substituintes α , e R^3 é um grupo alcoilo (C_1-C_6) de entre os compostos representados pela fórmula geral (I).



Na presente invenção, R^2 , R^{3b} , Y e R^{2a} são como definido acima, e R^{12} representa um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos

seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α ou um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 grupo seleccionado a partir do Grupo de Substituintes α .

Passo K1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXXVII).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no acima mencionado Passo A7 do Método A fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXXIV) obtido no acima mencionado Passo J1 do Método J com um ácido num solvente.

Passo K2

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXXVIII).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXXVII) com cloreto de tri-isopropilsililo num solvente e na presença de uma base.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um hidrocarboneto halogenado, e mais preferivelmente diclorometano.

A base utilizada neste passo é preferencialmente uma base orgânica, e mais preferivelmente trietilamina ou uma base mista de trietilamina e 4-dimetilaminopiridina.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -10 °C a 40 °C e preferencialmente de 0 °C a 30 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,1 a 72 horas e preferencialmente de 0,5 a 24 horas.

Passo K3

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXXIX).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no Passo J4 do Método J fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXXVIII) num solvente e sob uma atmosfera de hidrogénio na presença de um catalisador de paládio.

Passo K4

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXXX).

Este passo é levado a cabo em conformidade com o

Método H (Passo H1 e Passo H2) ou o Método I (Passo I1 e Passo I2).

Passo K5

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXXXI)

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXXX) com fluoreto de tetrabutílamónio num solvente.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um éter, e mais preferivelmente tetra-hidrofurano.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de -10 °C a 40 °C e preferencialmente de 0 °C a 30 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,1 a 12 horas e preferencialmente de 0,5 a 3 horas.

Passo K6

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (Ih).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXXXI) com um composto representado pela fórmula geral (IV) num solvente

e na presença de uma base, seguido da remoção de um grupo protector de um grupo amino, um grupo hidroxilo e/ou um grupo carboxilo em R^{2a} conforme o desejado.

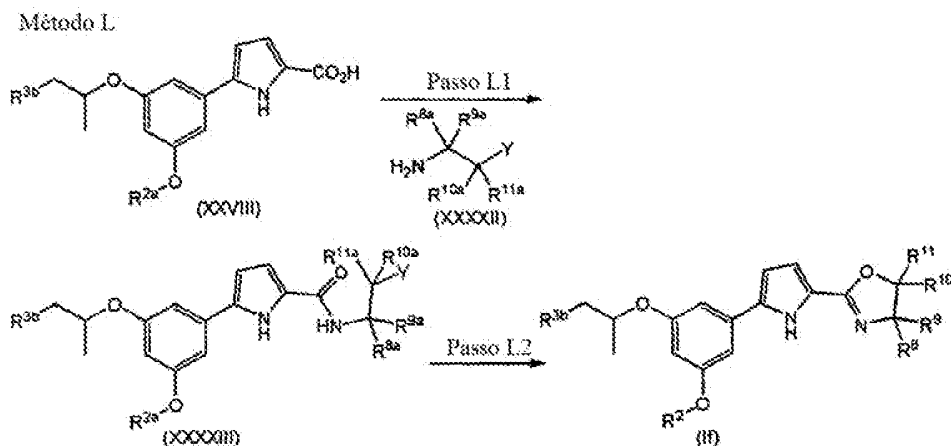
O solvente utilizado neste passo é preferencialmente uma amida ou um nitrilo, e mais preferivelmente N,N-dimetilformamida ou acetonitrilo.

A base utilizada neste passo é preferencialmente um carbonato de metal alcalino, e mais preferivelmente carbonato de potássio ou carbonato de cézio.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de 10 °C a 140 °C e preferencialmente de 20 °C a 120 °C.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 1 a 72 horas e preferencialmente de 2 a 24 horas.

O Método L é um método para produzir um composto representado pela fórmula geral (If), no qual o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α , e R³ é um grupo alcoxilo(C₁-C₆) de entre os compostos representados pela fórmula geral (I).



Na presente invenção, R^2 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{2a} , R^{3b} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} e Y são como definido acima.

Passo L1

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (XXXXIII).

Este passo é levado a cabo da mesma forma como no acima mencionado Passo H1 do Método H fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXVIII) com um composto representado pela fórmula geral (XXXII) num solvente e na presença de um agente de condensação e de uma base.

O composto representado pela fórmula geral (XXXII) utilizado neste passo é tanto um composto conhecido como é facilmente produzido em concordância com um método conhecido ou método similar a ele utilizando um composto conhecido para material de partida.

Passo L2

Este passo é um passo para produzir um composto representado pela fórmula geral (If).

Este passo é levado a cabo fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XXXXIII) com uma base num solvente, seguido da remoção de um grupo protector de um grupo amino, um grupo hidroxilo e/ou um grupo carboxilo em R^{2a} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} e R^{11a} conforme o desejado.

O solvente utilizado neste passo é preferencialmente um éter, e mais preferivelmente tetra-hidrofurano.

A base utilizada neste passo é preferencialmente um hidreto de metal alcalino, e mais preferivelmente hidreto de sódio.

A temperatura reaccional neste passo é normalmente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e preferencialmente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O tempo reaccional neste passo é normalmente de 0,5 a 48 horas e preferencialmente de 1 a 24 horas.

Nas descrições acima, um grupo protector de um "grupo amino opcionalmente protegido", "grupo hidroxilo opcionalmente protegido" e "grupo carboxilo opcionalmente protegido" nas definições de A^a , R^{1a} , R^{2a} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} e R^{11a} refere-se a um grupo protector capaz de ser clivado por um

método químico tal como a hidrogenólise, hidrólise, electrólise ou fotólise que é comumente utilizado em química de síntese orgânica (refira-se, por exemplo, T. W. Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edição, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

Nas descrições acima, não existem limitações particulares sobre o "grupo protector" de um "grupo hidroxilo opcionalmente protegido" nas definições de A^a , R^{1a} , R^{2a} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} e R^{11a} desde que seja um grupo protector de um grupo hidroxilo utilizado no campo da química de síntese orgânica, e os exemplos incluem "grupos alquilcarbonilo" tais como um grupo formilo, o acima mencionado "grupo alquil(C_2-C_7)carbonilo", grupos alquilcarbonilo halogenado tais como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo e trifluoroacetilo, grupos alcoxilalquilcarbonilo tais como metoxiacetilo, e grupos alquilcarbonilo insaturados tais como acrilóilo, propióilo, metacrilóilo, crotonóilo, isocrotonóilo e (*E*)-2-metil-2-butenóilo; "grupos arilcarbonilo" tais como grupos arilcarbonilo tais como benzoílo, α -naftóilo e β -naftóilo, grupos arilcarbonilo halogenados tais como 2-bromobenzoílo e 4-clorobenzoílo, grupos arilcarbonilo alquilados(C_1-C_6) tais como 2,4,6-trimetilbenzoílo e 4-tolúilo, grupos arilcarbonilo alcóxilados(C_1-C_6) tais como 4-anisóilo, grupos nitroarilcarbonilo tais como 4-nitrobenzoílo e 2-nitrobenzoílo, grupos arilcarbonilo alcóxi(C_2-C_7)carbonilados tais como 2-(metoxycarbonil)benzoílo, e grupos arilcarbonilo arilados tais como 4-fenilbenzoílo; "grupos alcóxicarbonilo" tais como o

grupo acima mencionado "grupo alcoxi(C₂-C₇)carbonilo", e grupos alcoxi(C₂-C₇)carbonilo substituídos com um halogéneo ou tri(alquil(C₁-C₆))sililo tais como 2,2,2-tricloroetoxi-carbonilo e grupo 2-trimetilsililetoxicarbonilo; "grupos tetra-hidropiraniilo ou tetra-hidrotiopiraniilo" tais como tetra-hidropiran-2-ilo, 3-bromotetra-hidropiran-2-ilo, 4-metoxitetra-hidropiran-4-ilo, tetra-hidrotiopiran-2-ilo e 4-metoxitetra-hidrotiopiran-4-ilo; "grupos tetra-hidrofuraniilo ou tetra-hidrotiofuraniilo" tais como tetra-hidrofuran-2-ilo e tetra-hidrotiofuran-2-ilo; "grupos sililo" tais como grupos tri(alquil(C₁-C₆))sililo tais como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, metildi-isopropilsililo, metil-di-*t*-butilsililo e tri-isopropilsililo, e grupos (alquil(C₁-C₆))diarilsililo e di-(alquil(C₁-C₆))arilsililo tais como difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo e fenildi-isopropilsililo; "grupos alcoximetilo" tais como grupos (alcoxi(C₁-C₆))metilo tais como metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo e *t*-butoximetilo, grupos (alcoxi(C₁-C₆))-(alcoxi(C₁-C₆))metilo tais como 2-metoxietoximetilo, e grupos (alcoxilo(C₁-C₆) halogenados)metilo tais como 2,2,2-tricloroetoximetilo e bis(2-cloroetoxi)metilo; "grupos etilo substituídos" tais como grupos (alcoxi(C₁-C₆))etilo tais como 1-etoxietilo e 1-(isopropoxi)etilo, e grupos etilo halogenados tais como 2,2,2-tricloroetilo; "grupos aralquilo" tais como grupos alquilo(C₁-C₆) substituídos com 1 a 3 grupos arilo tais como benzilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildife-

nilmetilo e 9-antrilmetilo, e grupos alquilo(C_1-C_6) substituídos com 1 a 3 grupos arilo nos quais um anel arilo está substituído com alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), nitro, halogéneo ou grupo ciano tais como 4-metilbenzilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, 3,4,5-trimetilbenzilo, 4-metoxibenzilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobenzilo, 4-nitrobenzilo, 4-clorobenzilo, 4-bromobenzilo e 4-cianobenzilo; "grupos alceniloxicarbonilo" tais como viniloxicarbonilo e aliloxicarbonilo; e "grupos aralquiloxicarbonilo" nos quais um anel arilo está substituído opcionalmente com 1 ou 2 grupos alcoxilo(C_1-C_6) ou nitro tais como benziloxicarbonilo, 4-metoxibenziloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo e 4-nitrobenziloxicarbonilo, e preferencialmente grupos alquilcarbonilo, grupos sililo ou grupos aralquilo.

Nas descrições acima, não existem limitações particulares sobre o "grupo protector" de um "grupo carboxilo opcionalmente protegido" nas definições de A^a , R^{1a} , R^{2a} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} e R^{11a} desde que seja um grupo protector de um grupo carboxilo utilizado no campo da química de síntese orgânica, e os exemplos incluem o acima mencionado "grupo alquilo(C_1-C_6)"; o acima mencionado "grupo alcenilo(C_2-C_6)"; o acima mencionado "grupo alcinilo(C_2-C_6)"; o acima mencionado "grupo alquilo(C_1-C_6) halogenado"; grupos hidroxialquilo(C_1-C_6) tais como hidroximetilo e 2-hidroxietilo; grupos (alquil(C_2-C_7)carbonil)-(alquilo(C_1-C_6)) tais como acetilmetilo; os acima mencionados "grupos aralquilo", e os acima mencionados "grupos sililo",

e preferencialmente grupos alquilo(C₁-C₆) ou grupos aralquilo.

Nas descrições acima, não existem limitações particulares sobre o "grupo protector" de um "grupo amino opcionalmente protegido" nas definições de A^a, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} e R^{11a} desde que seja um grupo protector de um grupo amino utilizado no campo da química de síntese orgânica, e os exemplos incluem grupos similares aos "grupos alquilcarbonilo", "grupos arilcarbonilo", "grupos alcóxicarbonilo", "grupos sililo", "grupos aralquilo", "grupos alcenilóxicarbonilo" e "grupos aralquilóxicarbonilo" nos previamente enumerados "grupos protectores de grupos hidroxilo", e "grupos metileno substituídos que formam uma base de Schiff" tais como N,N-dimetilaminometileno, benzilideno, 4-metoxibenzilideno, 4-nitrobenzilideno, salicilideno, 5-cloro-salicilideno, difenilmetileno e (5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno, preferencialmente grupos alquilcarbonilo, grupos arilcarbonilo ou grupos alcóxicarbonilo, e mais preferivelmente grupos alcóxicarbonilo.

Os passos que requeiram a protecção/desprotecção são realizados de acordo com métodos conhecidos (por exemplo, os métodos descritos em Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 1999, A Wiley-Interscience Publication, etc.).

O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável da presente invenção pode ser administrado de várias

formas. Os exemplos da via de administração incluem administração oral utilizando comprimidos, cápsulas, grânulos, emulsões, pílulas, pós, xaropes (soluções), e semelhantes e administração parentérica utilizando injeções (administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, ou intraperitoneal), infusões por gotejamento, supositórios (administração rectal), e semelhantes. Estas várias formulações podem ser preparadas como fármacos de acordo com métodos usuais utilizando auxiliares usualmente utilizados no campo da formulação de fármacos tais como excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, agentes aromatizantes, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, e agentes de revestimento em adição a um ingrediente activo.

Na utilização como comprimido, os exemplos de veículos que podem ser utilizados incluem excipientes tais como lactose, sacarose, cloreto de sódio, glucose, ureia, amido, carbonato de cálcio, caulino, celulose cristalina, e ácido silícico; aglutinantes tais como água, etanol, propanol, xarope simples, solução de glucose, solução de amido, solução de gelatina, carboximetilcelulose, goma-laca, metilcelulose, fosfato de potássio, e polivinil-pirrolidona; desintegrantes tais como amido seco, alginato de sódio, pó de ágar-ágar, pó de laminarina, hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de cálcio, ésteres de ácido gordo de polioxietileno sorbitano, lauril sulfato de sódio, monoglicérido esteárico, amido, e lactose; inibidores da desintegração tais como sacarose, estearina, manteiga de cacau, e óleo hidrogenado; melhoradores da absorção tais

como sais quaternários de amónio e lauril sulfato de sódio; humectantes tais como glicerina e amido; adsorventes tais como amido, lactose, caulino, bentonite, e ácido silícico coloidal; lubrificantes tais como talco purificado, estearato, pó de ácido fluobórico, e polietilenoglicol, etc. Além disso, podem ser preparados, conforme o requerido, comprimidos revestidos nas formas usuais tais como, por exemplo, comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos revestidos com gelatina, comprimidos revestidos entéricos, comprimidos revestidos por películas, comprimidos de dupla-camada, e comprimidos em multi-camadas.

Na utilização como pílulas, os exemplos de veículos que podem ser utilizados incluem excipientes tais como glucose, lactose, manteiga de cacau, amido, óleo vegetal hidrogenado, caulino, e talco; aglutinantes tais como goma-arábica em pó, goma adragante em pó, gelatina, e etanol; desintegrantes tais como laminarina, e ágar-ágar, etc.

Na utilização como supositório, pode ser utilizada uma larga gama de veículos conhecidos neste campo, e os exemplos deles incluem polietilenoglicol, manteiga de cacau, álcoois superiores, ésteres de álcoois superiores, gelatina, glicéridos semi-sintéticos, etc.

Na utilização como uma injeção, as formulações podem ser preparadas como soluções, emulsões, ou suspensões. Preferencialmente, estas soluções, emulsões e

suspensões são esterilizadas e são isotónicas com o sangue. Os solventes para produzir estas soluções, emulsões, e suspensões não são particularmente limitados desde que eles possam ser utilizados como diluentes para utilização médica, e os exemplos destes incluem água, etanol, propilenoglicol, álcool isoestearílico etoxilado, álcool isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido gordo de polioxietileno sorbitano, etc. Neste caso, pode ser adicionada uma quantidade suficiente de cloreto de sódio, glucose, ou glicerina à formulação para preparar uma solução isotónica, e podem também ser adicionados auxiliares de dissolução, tampões, agentes sedativos, e semelhantes usuais.

Além disso, podem ser adicionados agentes corantes, conservantes, perfumes, agentes aromatizantes, adoçantes, e semelhantes à formulação acima mencionada, se necessário. Além disso, podem também ser adicionados outros fármacos.

A quantidade do composto ingrediente activo contida nas formulações acima mencionadas não é particularmente limitada, mas é usualmente de 0,5% a 70% em peso da composição total, preferencialmente de 1% a 30% em peso.

A dose varia dependendo dos sintomas, idade, e semelhantes do paciente (um animal de sangue quente, em particular, um humano). No caso de administração oral, a

dosagem diária recomendada para um adulto é desde 0,1 mg como o limite inferior (preferencialmente 1 mg, mais preferivelmente 10 mg) a 2000 mg como o limite superior (preferencialmente 100 mg), a qual é dividida em 1 a 6 doses dependendo dos sintomas.

[Exemplos]

Embora o que se segue proporcione uma mais detalhada explicação da presente invenção através de exemplos e seus exemplos de teste, o objectivo da presente invenção não está por eles limitado.

A eluição em coluna de cromatografia indicada nos exemplos foi levada a cabo sob observação por cromatografia em camada fina (TLC). Durante as observações com TLC, foi utilizada Gel de Sílica 60F₂₅₄ fabricado por Merck para a placa de TLC, o solvente utilizado para solvente de eluição na cromatografia em coluna foi utilizado para solvente de revelação, e foi utilizado um detector de UV para o método de detecção. Foi utilizado Gel de Sílica SK-85 (crivo de 230 a 400) fabricado por Merck ou Gel de Sílica FL100B fabricado por Fuji Silysia Chemical para gel de sílica da coluna. Foram também utilizados adequadamente um sistema de cromatografia automático (Purif-a2) e uma coluna descartável (Purif-pack) fabricada por Moritex para além de uma coluna vulgar de cromatografia. Foi utilizada uma placa de Gel de Sílica 60F₂₅₄ tendo uma espessura de 0,5 mm e medindo

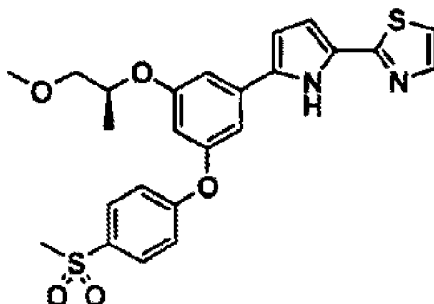
20 x 20 cm fabricada por Merck para a purificação por TLC preparativa. Além disso, as abreviaturas utilizadas nos exemplos têm os significados indicados abaixo: mg: miligramas, g: gramas, mL: mililitros, MHz: megahertz, HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, WSCI·HCl: cloridrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida, HOBT·H₂O: 1-hidroxibenzotriazole mono-hidratado.

Nos exemplos seguintes, os espectros de ressonância magnética nuclear (referidos por RMN-¹H) foram obtidos utilizando tetrametilsilano para a substância padrão, e os valores dos desvios químicos estão indicados com valores δ (ppm). Nos padrões de separação um singuleto é indicado com um "s", a dubleto com um "d", um triplete com um "t", um quarteto com um "q", um padrão largo com "br", e um multiplete com um "m".

A espectrometria de massa, referida por (MS), foi levada a cabo com o método Fast Atom Bombardment (FAB), método de Ionização por Electrões (EI) ou o método de Ionização por Electronebulização (ESI).

(Exemplo 1)

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole

**(1a) 3-Bromo-5-metoxifenol**

Foi dissolvido 1-bromo-3,5-dimetoxibenzeno (18,74 g, 86,3 mmol), disponível comercialmente, em 1-metil-2-pirrolidona (100 mL), e foi-lhe adicionado tiometóxido de sódio (6,74 g, 96,2 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionado ácido clorídrico 1N (200 mL), e foi levada a cabo a extracção com éter dietílico (500 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado utilizando cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-25%) para produzir o composto desejado (15,03 g, rendimento 86%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,77 (3H, s), 4,82 (1H, s), 6,33 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,61 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,0 Hz).

(1b) 1-Bromo-3-metoxi-5-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]benzeno

Dissolveu-se 3-bromo-5-metoxifenol (13,10 g, 64,5 mmol) sintetizado no Exemplo (1a) e 4-fluorofenilmetilsulfona disponível comercialmente (10,45 g, 60,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (100 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (25,00 g, 181 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 36 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, com o carbonato de potássio sendo removido por filtração com Celite, e subsequente ácido clorídrico 0,1N (500 mL) foi-lhes adicionado e a extracção foi levada a cabo duas vezes com éter dietílico (400 mL) e acetato de etilo (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o sólido resultante foi lavado com éter dietílico para produzir o composto desejado (18,30 g, rendimento 79%) na forma de um sólido castanho pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,07 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,56 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,81 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9,0 Hz).

(1c) 3-Bromo-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenol

Dissolveu-se 1-bromo-3-metoxi-5-[4-(metilsulfo-

nil)fenoxil]benzeno (18,29 g, 51,2 mmol) sintetizado no Exemplo (1b) em diclorometano (400 mL) e foi arrefecido até -78 °C, e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 M em diclorometano, 100 mL, 100 mmol) utilizando um funil de descarga ao longo de 30 minutos sob atmosfera de azoto. A mistura foi agitada a -78 °C durante 2 horas, seguido da elevação da temperatura naturalmente, e agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio sob arrefecimento com um banho de gelo para neutralizar a solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (500 mL) e metanol (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (16,89 g, rendimento 96%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 3,19 (3H, s), 6,49 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,77 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,84 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 10,27 (1H, s).

(1d) 3-[4-(Metilsulfonil)fenoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Dissolveu-se 3-bromo-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenol (10,10 g, 29,4 mmol) sintetizado no Exemplo (1c) em N,N-dimetilformamida (100 mL), e foram-lhe adicionados

bis(pinacolato) diboro (11,09 g, 43,7 mmol), complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (722 mg, 0,884 mmol) e acetato de potássio (14,92 g, 152 mmol), seguido de agitação a 90 °C durante 5 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, ela foi diluída com acetato de etilo (400 mL), e os insolúveis foram removidos por filtração com Celite. Foi adicionada água (400 mL) ao filtrado para o separar, e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seguida de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado utilizando cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-50%) para produzir o composto desejado (11,88 g, rendimento ~100%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (12H, s), 3,06 (3H, s), 5,16 (1H, s), 6,69 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,06-7,12 (4H, m), 7,87 (2H, t, J = 9,0 Hz).

(1e) 2-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonyl) fenoxi] fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Dissolveu-se 3-[4-(metilsulfonyl) fenoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (13,20 g, 33,8 mmol) sintetizado no Exemplo (1d) em tetra-hidrofurano (300 mL), e foram-lhe adicionados (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol (3,70 mL, 37,8 mmol) e trifenilfosfina (9,78 g, 37,3 mmol),

e subsequentemente arrefecidos até 0 °C. Foi-lhes adicionado azodicarboxilato de dietilo (solução a 40% em tolueno, 16,2 mL, 37,2 mmol) gota a gota durante 10 minutos sob atmosfera de azoto e a agitação foi levada a cabo a 0 °C durante 30 minutos, seguida da elevação da temperatura naturalmente e agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. Foi-lhes adicionada água (300 mL) e acetato de etilo (300 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-40%) para produzir o composto desejado (11,94 g, rendimento 76%) na forma de um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,33 (12H, s), 3,05 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 4,3, 10,2 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,58-4,62 (1H, m), 6,76 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,05-7,09 (3H, m), 7,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 9,0 Hz).

(1f) 2-(1,3-Tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de t-butilo

Dissolveu-se ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrólo-2-borónico (10,06 g, 47,7 mmol) disponível comercialmente num solvente misto de 1,2-dimetoxietano (150 mL) e água (25 mL), e foram-lhe adicionados 2-bromotiazole (4,40 mL,

48,8 mmol), acetato de paládio(II) (535 mg, 2,38 mmol), trifenilfosfina (2,50 g, 9,53 mmol) e carbonato de potássio (19,50 g, 141 mmol), seguido de agitação a 90 °C durante 16 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (300 mL) e acetato de etilo (400 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-20%) para produzir o composto desejado (6,71 g, rendimento 56%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,42 (9H, s), 6,26 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 1,6, 3,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,6, 3,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 3,1 Hz).

(1g) 2-Bromo-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo

Dissolveu-se 2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (6,70 g, 26,8 mmol) sintetizado no Exemplo (1f) em tetra-hidrofurano (100 mL) e arrefeceu-se até 0 °C. Com agitação sob atmosfera de azoto, dividiu-se em 5 partes N-bromo-succinimida (4,79 g, 26,9 mmol) para serem adicionadas a cada 10 minutos, seguido de agitação adicional a 0 °C durante 2 horas. Foi-lhe adicionada uma

solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resultante resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-16%) para produzir o composto desejado (7,55 g, rendimento 86%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 6,30 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,52 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,1 Hz).

(1h) 2-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo

Dissolveu-se 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,44 g, 13,9 mmol) sintetizado no Exemplo (1e) e 2-bromo-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (5,21 g, 15,8 mmol) sintetizado no Exemplo (1g) num solvente misto de 1,4-dioxano (200 mL) e água (50 mL), e foi-lhes adicionado um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (564 mg, 0,691 mmol) e carbonato de potássio (9,67 g, 70,0 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter

arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (400 mL). O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-50%) para produzir o composto desejado (7,12 g, rendimento 88%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,31 (9H, s), 1,32 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,05 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 3,9, 10,3 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 5,9, 10,3 Hz), 4,53-4,57 (1H, m), 6,27 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,58 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,65 (1H, s), 6,72 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz).

(1i) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole

Dissolveu-se 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (7,16 g, 12,2 mmol) sintetizado no Exemplo (1h) em diclorometano (15 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético (30 mL) gota a gota com agitação sob atmosfera de azoto. A agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 30 minutos, seguida de agitação adicional a 40 °C durante 30 minutos. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida seguido de diluição com acetato de etilo (300 mL), foi-lhe adicionada uma solução aquosa

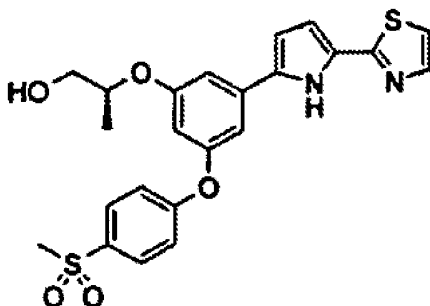
saturada de hidrogenocarbonato de sódio (200 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-50%) para produzir o composto desejado (5,21 g, rendimento 88%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,55-4,60 (1H, m), 6,53-6,56 (2H, m), 6,73 (1H, dd, J = 2,4, 3,5 Hz), 6,85 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,60 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 485,12291 (M+H)⁺.

(Exemplo 2)

(2*S*)-2-{3-[4-(Metilsulfonil) fenoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il] fenoxi}propan-1-ol



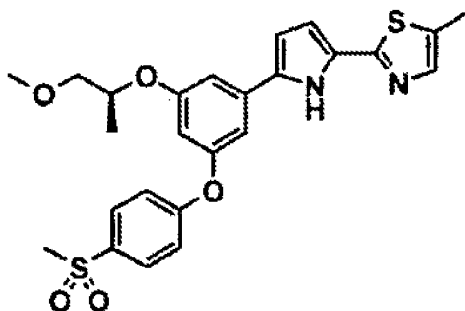
Dissolveu-se, sob atmosfera de azoto, 2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole (88,8 mg, 0,183 mmol) sintetizado no Exemplo (1i) em diclorometano (5 mL), e foi-lhe adicionada uma solução de tribrometo de boro/diclorometano (a 1,0 M, 220 mL, 0,22 mmol) a -78 °C. Subsequentemente, a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente. seguido de agitação durante 30 minutos. Foi adicionada à solução reaccional uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-50%) para produzir o composto desejado (52,2 mg, rendimento 61%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,76-3,79 (2H, m), 4,56 (1H, dd, J = 10,6, 6,3 Hz), 6,52-6,55 (2H, m), 6,74 (1H, dd, J = 3,7, 2,5 Hz), 6,87 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,91 (2H, dt, J = 9,5, 2,3 Hz), 9,73 (1H, s).

MS (FAB) *m/z*: 471 (M+H)⁺.

(Exemplo 3)

2-{5-[3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil]-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-1,3-tiazole



(3a) 2-[1-(Tri-isopropilsilil)-1*H*-pirrol-2-il]-1,3-tiazole

Dissolveu-se 2-(1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole (1,42 g, 9,45 mmol) conhecido da literatura {Eur. J. Org. Chem (European Journal of Organic Chemistry) vol. 2000, n°. 13, 2449-2458 (2000)} em *N,N*-dimetilformamida (100 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foram adicionados hidreto de sódio (60% em óleo, 570 mg, 14,3 mmol) e cloreto de tri-isopropilsililo (4,0 mL, 18,7 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 30 minutos sob atmosfera de azoto. Foram adicionados água (100 mL) e éter dietílico (100 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado

por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: hexano) para produzir o composto desejado (2,33 g, rendimento 80%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,09 (18H, d, J = 7,4 Hz), 1,74 (3H, m), 6,30 (1H, t, J = 3,1 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 1,5, 3,1 Hz), 7,04 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 3,1 Hz).

(3b) 5-Metil-2-[1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-tiazole

Dissolveu-se 2-[1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-tiazole (317 mg, 1,03 mmol) sintetizado no Exemplo (3a) em tetra-hidrofurano (10 mL), e arrefeceu-se até -78 °C. Foi adicionada uma solução de n-butilo lítio (solução a 2,64 M em hexano, 0,51 mL, 1,35 mmol) gota a gota, seguida de agitação durante 40 minutos, e subsequentemente foi adicionado iodometano (0,13 mL, 2,09 mmol) e a agitação foi levada a cabo durante 3 horas com a temperatura sendo gradualmente elevada de -78 °C até à temperatura ambiente. Foi adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: hexano) para produzir o composto desejado (215 mg, rendimento 65%) na forma de um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,09 (18H, d, J = 7,8 Hz), 1,73 (3H, m), 2,44 (3H, s), 6,28 (1H, m), 6,68 (1H, m), 7,04 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,27 (1H, brs).

(3c) 5-Metil-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole

Dissolveu-se 5-metil-2-[1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol-2-il]-1,3-tiazole (215 mg, 0,67 mmol) sintetizado no Exemplo (3b) em tetra-hidrofurano (8 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutylamónio (solução a 1 M em tetra-hidrofurano, 0,87 mL, 0,87 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 5%-30%) para produzir o composto desejado (100 mg, rendimento 91%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,46 (3H, s), 6,25 (1H, m), 6,61 (1H, m), 6,87 (1H, m), 7,30 (1H, brs), 9,68 (1H, brs).

(3d) 2-(5-Bromo-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazole

Dissolveu-se 5-metil-2-(1H-pirrol-2-il)-1,3-ti-

azole (100 mg, 0,61 mmol) sintetizado no Exemplo (3c) em tetra-hidrofurano (7 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foi adicionada N-bromo-succinimida (108 mg, 0,61 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 18 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (10 mL), e a solução foi separada com éter dietílico (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi utilizado como estava na reacção seguinte.

(3e) 2-Bromo-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de t-butilo

Dissolveu-se 2-(5-bromo-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazole purificado em bruto sintetizado no Exemplo (3d) em diclorometano (8 mL), e foram-lhe adicionados dicarbonato de di-t-butilo (165 mg, 1,35 mmol), trietilamina (0,18 mL, 1,29 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (8,0 mg, 0,065 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de

etilo/hexano = 0%-20%) para produzir o composto desejado (172 mg, rendimento 84%, 2 passos) na forma de um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,48 (9H, s), 2,47 (3H, s), 6,28 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,45 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,42 (1H, m).

(3f) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3-tiazole

Dissolveram-se 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (220 mg, 0,492 mmol) sintetizado no Exemplo (1e) e 2-bromo-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (598 mg, 1,49 mmol) sintetizado no Exemplo (3e) em 1,4-dioxano (10 mL), e foi-lhes adicionado um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paládio(II) diclorometano (20,0 mg, 0,024 mmol) e foi-lhe adicionada uma solução aquosa de carbonato de sódio (a 3 M, 0,33 mL, 0,990 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 20 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

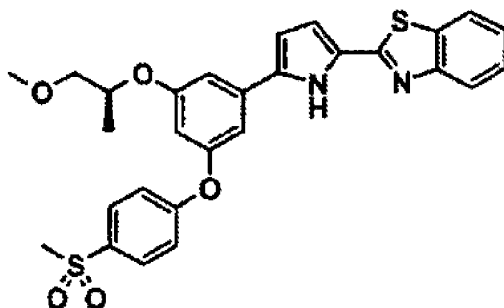
O resíduo resultante foi dissolvido em dicloro-
metano (10 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foi-lhe adicionado
ácido trifluoroacético (10 mL) gota a gota com agitação sob
atmosfera de azoto. Após agitação à temperatura ambiente
durante 30 minutos, o solvente foi removido por destilação
sob pressão reduzida seguido de diluição com acetato de
etilo (30 mL), foi-lhe adicionada uma solução de aquosa
saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL), e a
solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma
solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subse-
quentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O
solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida,
e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em
coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de
etilo/hexano = 10%-40%) para produzir o composto desejado
(49,6 mg, rendimento 20%) na forma de um sólido amarelo
pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,46
(3H, brs), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd,
J = 3,9, 10,2 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,56
(1H, m), 6,50-6,54 (2H, m), 6,63 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz),
6,85 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,13
(1H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,90 (2H, d,
J = 8,6 Hz), 9,89 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 521,11551 (M+Na)⁺.

(Exemplo 4)

**2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metil-
sulfonil) fenoxi] fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-benzotiazole**



(4a) 2-(1,3-Benzotiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de t-butilo

Dissolveu-se ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrólo-2-borónico (417 mg, 1,98 mmol) disponível comercialmente em 1,2-dimetoxietano (20 mL), e foram-lhe adicionados 2-cloro-1,3-benzotiazole (0,25 mL, 2,02 mmol), acetato de paládio(II) (23,0 mg, 0,102 mmol), trifenilfosfina (105 mg, 0,400 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 3 M, 1,3 mL, 0,433 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 22 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foram-lhe adicionados água (20 mL) e acetato de etilo (20 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-20%) para produzir o composto desejado (490 mg, rendimento 82%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,38 (9H, s), 6,30 (1H, t, $J = 3,1$ Hz), 6,72 (1H, dd, $J = 2,0, 3,1$ Hz), 7,39 (1H, ddd, $J = 1,2, 7,0, 8,0$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 2,0, 3,1$ Hz), 7,49 (1H, ddd, $J = 1,2, 7,0, 8,0$ Hz), 7,89 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 8,05 (1H, dt, $J = 1,2, 8,0$ Hz).

(4b) 2-Bromo-5-(1,3-benzotiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo

Dissolveu-se 2-(1,3-benzotiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (490 mg, 1,63 mmol) sintetizado no Exemplo (4a) em tetra-hidrofurano (20 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foi-lhe adicionada N-bromo-succinimida (290 mg, 1,63 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 14 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-16%) para produzir o composto desejado (548 mg, rendimento 89%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,52 (9H, s), 6,34 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 7,37 (1H, dt, $J = 1,2, 8,0$ Hz), 7,46 (1H, dt, $J = 1,2, 8,0$ Hz), 7,86 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz), 7,93 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz).

(4c) 2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-benzotiazole

Foram dissolvidos 2-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (305 mg, 0,682 mmol) sintetizado no Exemplo (1e) e 2-bromo-5-(1,3-benzotiazol-2-il)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo (260 mg, 0,686 mmol) sintetizado no Exemplo (4b) em 1,2-dimetoxietano (20 mL), e foram-lhe adicionados um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (28 mg, 0,034 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 3 M, 0,44 mL, 1,32 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 17 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (10 mL), e arrefecido até 0 °C. Foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético (10 mL) gota a gota com agitação sob atmosfera de azoto. Após agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, o solvente foi removido por destilação

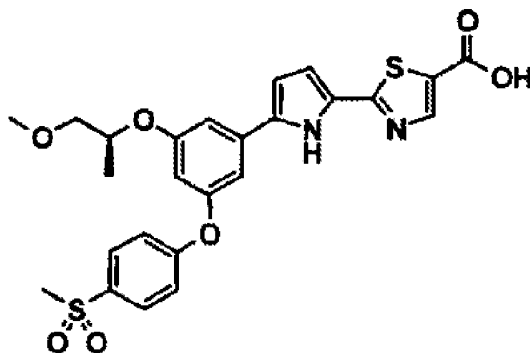
sob pressão reduzida seguido de diluição com acetato de etilo (30 mL), uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL) foi-lhe adicionada, e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-40%) para produzir o composto desejado (174 mg, rendimento 48%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,58 (1H, m), 6,57 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 2,7, 3,9 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,08 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (1H, dt, J = 1,2, 7,4 Hz), 7,44 (1H, brt, J = 7,4 Hz), 7,83 (1H, brd, J = 7,4 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 10,10 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 535,13653 (M+H)⁺.

(Exemplo 5)

Ácido 2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazolo-5-carboxílico



(5a) 2-[1-(*t*-butoxycarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]-1,3-tiazolo-5-carboxilato de etilo

Dissolveu-se ácido 1-(*t*-butoxycarbonil)pirrolo-2-borónico (850 mg, 4,3 mmol) disponível comercialmente em 1,2-dimetoxietano (30 mL), e foram-lhe adicionados 2-bromo-1,3-tiazole-5-carboxilato de etilo (0,50 mL, 3,35 mmol) disponível comercialmente, acetato de paládio(II) (38,0 mg, 0,169 mmol), trifenilfosfina (176 mg, 0,671 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 3 M, 2,20 mL, 6,60 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 14 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foram-lhe adicionados água (30 mL) e acetato de etilo (40 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-30%) para produzir o composto desejado (800 mg, rendimento 74%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50 (9H, s), 4,38 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 3,1,3,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 2,0, 3,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 2,0, 3,1 Hz), 8,39 (1H, s).

(5b) 2-[5-Bromo-1-(*t*-butoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]-1,3-tiazolo-5-carboxilato de etilo

Dissolveu-se 2-[1-(*t*-butoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]-1,3-tiazolo-5-carboxilato de etilo (800 mg, 2,48 mmol) sintetizado no Exemplo (5a) em tetra-hidrofurano (30 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foi-lhe adicionada *N*-bromo-succinimida (442 mg, 2,48 mmol) com agitação sob atmosfera de azoto, e foi levada a cabo subsequente agitação à temperatura ambiente durante 19 horas. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-30%) para produzir o composto desejado (598 mg, rendimento 60%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50 (9H, s), 4,38 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,32 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,8 Hz), 8,31 (1H, s).

(5c) 2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazolo-5-carboxilate de etilo

Dissolveram-se 2-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (666 mg, 1,49 mmol) sintetizado no Exemplo (1e) e 2-[5-bromo-1-(*t*-butoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]-1,3-tiazolo-5-carboxilato de etilo (598 mg, 1,49 mmol) sintetizado no Exemplo (5b) num solvente misto de tolueno (14 mL) e etanol (6 mL), e foram-lhe adicionados um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (61,0 mg, 0,075 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de sódio (a 2 M, 1,50 mL, 3,00 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 19 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, subseqüentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (10 mL), e arrefecido até 0 °C. Foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético (10 mL) gota a gota com agitação sob atmosfera de azoto. Após agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida seguido de diluição com acetato de

etilo (30 mL), uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (20 mL) foi-lhe adicionada, e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-50%) para produzir o composto desejado (505 mg, rendimento 61%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 4,3, 10,2 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,59 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 2,7, 3,9 Hz), 6,58 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,7, 3,9 Hz), 6,87 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,03 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,25 (1H, s), 9,64 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 557,14052 (M+H)⁺.

(5d) Ácido 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazolo-5-carboxílico

Dissolveu-se 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazolo-5-carboxilato de etilo (53,5 mg, 0,096 mmol) sintetizado no Exemplo (5c) em etanol (4 mL). Foi-lhe adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio (a 5 M,

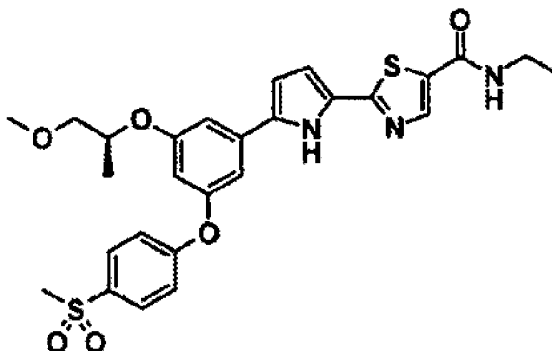
2 mL), e a agitação foi levada a cabo a 70 °C durante 30 minutos. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foram-lhe adicionados ácido clorídrico (a 2 M, 5 mL) e acetato de etilo (10 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para produzir o composto desejado (52,5 mg, rendimento ~100%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (DMSO, 400 MHz): δ 1,25 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,19 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,44-3,52 (2H, m), 4,78 (1H, m), 6,56 (1H, brt, J = 2,0 Hz), 6,73 (1H, brd, J = 10,2 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (1H, brt, J = 2,0 Hz), 7,41 (1H, brt, J = 2,0 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,0 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 529,11053 (M+H)⁺.

(Exemplo 6)

N-Etil-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl) fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazolo-5-carboxamida



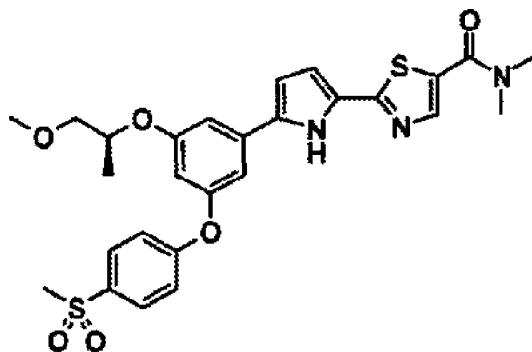
Dissolveu-se ácido 2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazolo-5-carboxílico (62,8 mg, 0,119 mmol) sintetizado no Exemplo (5d) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de etilamina (23,3 mg, 0,286 mmol), HATU (63,8 mg, 0,168 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (80 µL, 0,46 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 20 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (20 mL) à solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-80%) para produzir o composto desejado (57,7 mg, rendimento 87%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,27 (3H, t, *J* = 7,4 Hz), 1,34 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 3,08 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,47-3,53 (3H, m), 3,60 (1H, dd, *J* = 6,3, 10,2 Hz), 4,56-4,60 (1H, m), 5,88 (1H, brs), 6,55-6,59 (2H, m), 6,80 (1H, dd, *J* = 2,3, 3,9 Hz), 6,86 (1H, t, *J* = 1,6 Hz), 7,02 (1H, t, *J* = 1,8 Hz), 7,14 (2H, d, *J* = 6,6 Hz), 7,92 (2H, d, *J* = 6,6 Hz), 7,98 (1H, s), 9,56 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 556,15812 (M+H)⁺.

(Exemplo 7)

2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletotoxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-*N,N*-dimetil-1,3-tiazolo-5-carboxamida



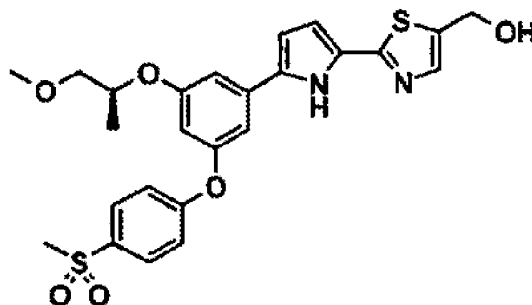
Dissolveu-se ácido 2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletotoxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazolo-5-carboxílico (62,8 mg, 0,119 mmol) sintetizado no Exemplo (5d) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de dimetilamina (27,0 mg, 0,331 mmol), HATU (68,2 mg, 0,179 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (80 µL, 0,46 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 20 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (20 mL) à solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-90%) para produzir o composto desejado (59,8 mg, rendimento 90%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,32 (6H, brs), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 4,3, 10,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,55-4,60 (1H, m), 6,55-6,58 (2H, m), 6,79 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,86 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,89 (1H, s), 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,52 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 556,15717 (M+H)⁺.

(Exemplo 8)

[2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-5-il]metanol



Suspendeu-se hidreto de lítio e alumínio (22 mg, 0,580 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL). Dissolveu-se 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazolo-5-carboxilato de etilo (106 mg, 0,190 mmol) sintetizado no Exemplo (5c) em tetra-hidrofurano (2 mL), seguido da adição gota a gota a 0 °C sob atmosfera de azoto. Após agitação a 0 °C durante 30 minutos, foram adicionados gota a gota, sequencialmente e

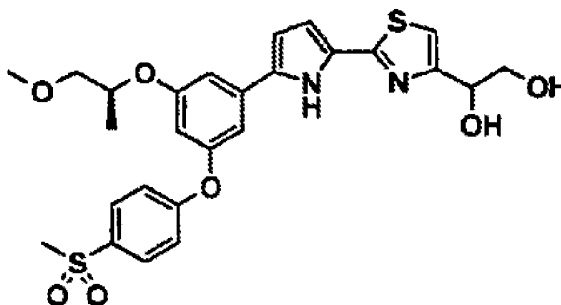
lentamente, água (22 µL) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio (a 5 M, 88 µL). Após filtração através de Celite, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-100%) para produzir o composto desejado (48 mg, rendimento 49%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,06 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,5 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,3, 10,5 Hz), 4,48 (1H, m), 4,82 (2H, brs), 6,51-6,54 (2H, m), 6,70 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,86 (1H, brt, J = 2,0 Hz), 7,00 (1H, brt, J = 2,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,47 (1H, brs), 7,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 10,20 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 515,12920 (M+H)⁺.

(Exemplo 9)

1-[2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-4-il]etano-1,2-diol



(9a) (2-Bromo-1,3-tiazol-4-il) (oxo)acetato de etilo

Dissolveu-se (2-formamido-1,3-tiazol-4-il) (oxo)-acetato de etilo (5,09 g, 22,3 mmol) disponível comercialmente num solvente misto de etanol (50 mL) e 1,4-dioxano, e foi adicionado ácido sulfúrico a 30% (12 mL), seguido de agitação a 60 °C durante 1 hora. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foram-lhe adicionados água (20 mL) e acetato de etilo (20 mL), e a solução foi separada. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e foram-lhe adicionados ácido sulfúrico a 30% (40 mL) e brometo de potássio (9,3 g, 78,2 mmol), seguido de arrefecimento até 0 °C. Dissolveu-se nitrito de sódio (20,0 g, 290 mmol) em água (40 mL), seguido da adição gota a gota ao longo de 1 hora, e a agitação foi adicionalmente levada a cabo a 0 °C durante 1 hora. A solução foi separada com acetato de etilo (200 mL), a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-20%) para produzir o composto desejado (3,07 g, rendimento 52%) na forma de um óleo amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,45 (2H, q, J = 7,0 Hz), 8,55 (1H, s).

(9b) 1-(2-Bromo-1,3-tiazol-4-il)etano-1,2-diol

Dissolveu-se (2-bromo-1,3-tiazol-4-il)(oxo)acetato de etilo (3,07 g, 11,6 mmol) sintetizado no Exemplo (9a) em metanol (100 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foi adicionado boro-hidreto de sódio (1,32 g, 34,9 mmol) em pequenas porções, e a agitação foi continuada a 0 °C durante 1,5 horas, seguida de agitação à temperatura ambiente durante mais 2 horas. Foi adicionado ácido clorídrico diluído (a 1 M, 100 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-80%) para produzir o composto desejado (1,10 g, rendimento 42%) na forma de um óleo amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,87 (1H, dd, J = 5,9, 11,3 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 3,5, 11,3 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 3,5, 5,3 Hz), 7,27 (1H, s).

(9c) 2-[4-(1,2-di-hidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-pirrólo-1-carboxilato de t-butilo

Dissolveram-se 1-(2-bromo-1,3-tiazol-4-il)etano-1,2-diol (1,10 g, 4,91 mmol) sintetizado no Exemplo (9b) e ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrólo-2-borónico (1,55 g,

7,35 mmol) disponível comercialmente em 1,2-dimetoxietano (40 mL), e foram-lhe adicionados acetato de paládio(II) (55,0 mg, 0,245 mmol), trifenilfosfina (260 mg, 0,991 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 3 M, 4,9 mL, 14,7 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 14 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foram-lhe adicionados água (30 mL) e acetato de etilo (40 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-100%) para produzir o composto desejado (868 mg, rendimento 59%) na forma de um +oleo castanho.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,46 (9H, s), 3,95 (2H, m), 4,89 (1H, m), 6,25 (1H, t, J = 3,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 2,0, 3,5 Hz), 7,31 (1H, brs), 7,40 (1H, dd, J = 2,0, 3,5 Hz).

(9d) 2-Bromo-5-[4-(1,2-di-hidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-pirrólo-1-carboxilato de t-butilo

Dissolveu-se 2-[4-(1,2-di-hidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-pirrólo-1-carboxilato de t-butilo (868 mg, 2,80 mmol) sintetizado no Exemplo (9c) em tetra-hidrofurano (30 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foi adicionada N-bromo-succinimida (498 mg, 2,80 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 14 horas sob atmosfera

de azoto. Foi adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-30%) para produzir o composto desejado (527 mg, rendimento 48%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,53 (9H, s), 3,92 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,31 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,23 (1H, brs).

(9e) 1-[2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazol-4-il]etano-1,2-diol

Dissolveram-se 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (600 mg, 1,35 mmol) sintetizado no Exemplo (1e) e 2-bromo-5-[4-(1,2-di-hidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (525 mg, 1,35 mmol) sintetizado no Exemplo (9d) num solvente misto de tolueno (30 mL) e etanol (10 mL), e foi-lhe adicionado um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometanp (55 mg, 0,067 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 3 M, 0,90 mL, 2,70 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 16 horas sob

atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (10 mL), e arrefecido até 0 °C. Foi adicionado ácido trifluoroacético (10 mL) gota a gota com agitação sob atmosfera de azoto. Após agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida seguido de diluição com acetato de etilo (30 mL), foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano =50%-100%) para produzir o composto desejado (331 mg, rendimento 45%) na forma de um sólido amarelo pálido.

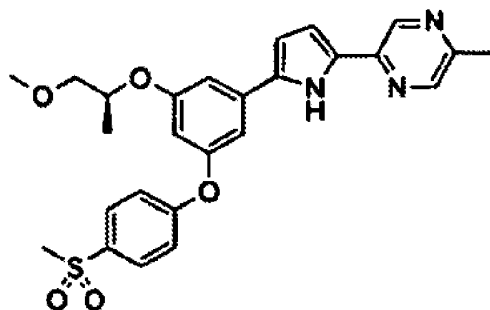
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,05 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 3,85-3,98 (2H, m), 4,58 (1H, m), 4,90 (1H, brs), 6,48-6,54 (2H, m), 6,67 (1H, brs), 6,89 (1H, brs), 7,07 (1H, brs), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz),

7,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 10,39 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 545,14151 ($M+H$)⁺.

(Exemplo 10)

2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metilpirazina



(10a) 2-(5-Metilpirazin-2-il)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo

Dissolveram-se 2-bromo-5-metilpirazina (260 mg, 1,50 mmol) disponível comercialmente e ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)pirrolo-2-borónico (380 mg, 1,80 mmol) disponível comercialmente em 1,2-dimetoxietano (20 mL), e foram-lhe adicionados acetato de paládio(II) (17,0 mg, 0,076 mmol), trifenilfosfina (79,0 mg, 0,301 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 1,5 M, 2,0 mL, 3,00 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 19 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foram-lhe adicionados água (20 mL) e acetato de etilo (20 mL), e a solução foi separada. A

fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 5%-30%) para produzir o composto desejado (373 mg, rendimento 96%) na forma de um óleo amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,41 (9H, s), 2,59 (3H, s), 6,28 (1H, m), 6,48 (1H, m), 7,41 (1H, m), 8,45 (1H, brs), 8,56 (1H, brs).

(10b) 2-Bromo-5-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de t-butilo

Dissolveu-se 2-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de t-butilo (373 mg, 1,44 mmol) sintetizado no Exemplo (10a) em tetra-hidrofurano (20 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foi adicionada N-bromo-succinimida (256 mg, 1,44 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 14 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-30%) para produzir o composto

desejado (425 mg, rendimento 87%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,50 (9H, s), 2,57 (3H, s), 6,33 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,35 (1H, brs), 8,62 (1H, brd, J = 1,6 Hz).

(10c) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metilpirazina

Dissolveram-se 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (250 mg, 0,559 mmol) sintetizado no Exemplo (1e) e 2-bromo-5-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (200 mg, 0,591 mmol) sintetizado no Exemplo (10b) num solvente misto de tolueno (20 mL) e etanol (8 mL), e foram-lhe adicionados um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (23 mg, 0,028 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 3 M, 0,40 mL, 1,20 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 7 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

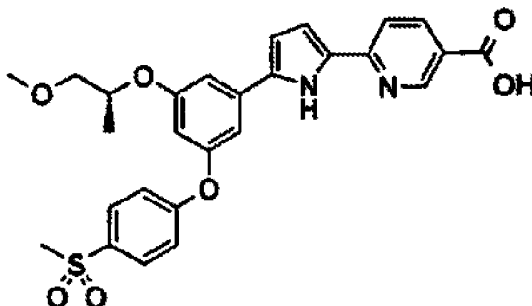
O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (10 mL), e arrefecido até 0 °C. Foi adicionado ácido trifluoroacético (10 mL) gota a gota com agitação sob atmosfera de azoto. Após agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida seguido de diluição com acetato de etilo (30 mL), foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-60%) para produzir o composto desejado (124 mg, rendimento 45%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,55 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,58 (1H, m), 6,55 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 2,8, 3,9 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,88 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,04 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,28 (1H, brs), 8,76 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,62 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 494,17511 (M+H)⁺.

(Exemplo 11)

Ácido 6-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)nicotínico



(11a) 6-[1-(*t*-Butoxycarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]nicotinato de metilo

Dissolveram-se 6-bromonicotinato de metilo (650 mg, 3,01 mmol) disponível comercialmente e ácido 1-(*t*-butoxycarbonil)pirrolo-2-borónico (960 mg, 4,34 mmol) disponível comercialmente em 1,2-dimetoxietano (30 mL), e foram-lhe adicionados acetato de paládio(II) (34,0 mg, 0,151 mmol), trifenilfosfina (158 mg, 0,602 mol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 2 M, 4,5 mL, 9,00 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 15 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foram-lhe adicionados água (20 mL) e acetato de etilo (30 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-20%) para produzir o composto desejado (835 mg, rendimento 92%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,39 (9H, s), 3,95 (3H, s), 6,26 (1H, t, J = 3,5 Hz), 6,53 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 0,8, 8,2 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 9,19 (1H, dd, J = 0,8, 2,4 Hz).

(11b) 6-[5-Bromo-1-(*t*-butoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]nicotinato de metilo

Dissolveu-se 6-[1-(*t*-butoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]nicotinato de metilo (835 mg, 2,76 mmol) sintetizado no Exemplo (11a) em tetra-hidrofurano (30 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foi adicionada N-bromo-succinimida (492 mg, 2,76 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 19 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-30%) para produzir o composto desejado (712 mg, rendimento 68%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,54 (9H, s), 3,94 (3H, s), 6,30 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,51 (1H, brd, J = 8,6 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 9,07 (1H, m).

(11c) 6-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)nicotinato de etilo

Dissolveram-se 2-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (398 mg, 0,890 mmol) sintetizado no Exemplo (1e) e 6-[5-bromo-1-(*t*-butoxicarbonil)-1*H*-pirrol-2-il]nicotinato de metilo (403 mg, 0,493 mmol) sintetizado no Exemplo (11b) num solvente misto de tolueno (20 mL) e etanol (8 mL), e foram-lhe adicionados um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (40 mg, 0,049 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 3 M, 0,60 mL, 1,80 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 20 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (10 mL), e arrefecido até 0 °C. Foi adicionado ácido trifluoroacético (10 mL) gota a gota com agitação sob atmosfera de azoto. Após agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida seguido de diluição com acetato de

etilo (30 mL), foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-60%) para produzir o composto desejado (173 mg, rendimento 35%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,41 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,58 (1H, m), 6,55 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 2,0, 3,9 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 2,0, 3,9 Hz), 7,06 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 0,8, 8,6 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 9,06 (1H, dd, J = 0,8, 2,0 Hz), 9,94 (1H, brs, m).

MS (ESI) m/z : 551,18403 (M+H)⁺.

(11d) Ácido 6-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)nicotínico

Dissolveu-se 6-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)nicotinato de etilo (42,0 mg, 0,076 mmol) sintetizado no Exemplo (11c) em etanol (4 mL). Foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio (a 5 M, 2 mL), e a agitação

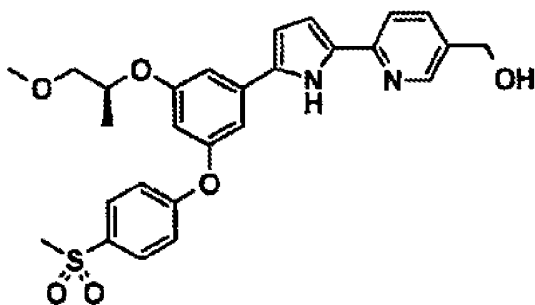
foi levada a cabo a 70 °C durante 2 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foram adicionados ácido clorídrico (a 2 M, 5 mL) e acetato de etilo (10 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para produzir o composto desejado (39,6 mg, rendimento 99%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (DMSO, 400 MHz): δ 1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,20 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 4,83 (1H, m), 6,58 (1H, brs), 6,80 (1H, brs), 7,01 (1H, brs), 7,22 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, brs), 7,45 (1H, brs), 7,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,18 (1H, J = 8,6 Hz), 9,00 (1H, s), 11,92 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 523,15247 (M+H)⁺.

(Exemplo 12)

[6-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)piridin-3-il]metanol



Suspendeu-se hidreto de alumínio e lítio (12 mg,

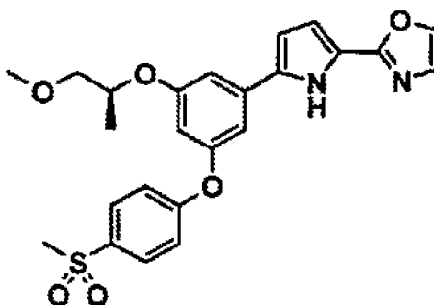
0,316 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL). Dissolveu-se 6-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)nicotinato de etilo (56,0 mg, 0,102 mmol) sintetizado no Exemplo (11c) em tetra-hidrofurano (2 mL), seguido da adição gota a gota a 0 °C sob atmosfera de azoto. Após agitação a 0 °C durante 30 minutos, foram adicionados água (12 µL) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio (a 5 M, 48 µL) gota a gota lentamente e sequencialmente. Após filtração através de Celite, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-100%) para produzir o composto desejado (33 mg, rendimento 64%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,06 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,57 (1H, m), 4,69 (2H, brs), 6,52 (1H, brt, J = 2,0 Hz), 6,57 (1H, m), 6,74 (1H, m), 6,90 (1H, brt, J = 2,0 Hz), 7,06 (1H, brt, J = 2,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, brd, J = 8,2 Hz), 7,69 (1H, brd, J = 8,2 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,41 (1H, brs), 10,00 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 509,17476 (M+H)⁺.

(Exemplo 13)

2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-oxazole



(13a) 1-Bromo-3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]benzeno

Dissolveu-se 3-bromo-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenol (4,86 g, 14,2 mmol) sintetizado no Exemplo (1c) em tolueno (100 mL), e foram-lhe adicionados (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol (1,77 mL, 18,1 mmol) e trifenilfosfina (4,10 g, 15,6 mmol), seguido de arrefecimento até 0 °C. Sob atmosfera de azoto, foi adicionado azodicarboxilato de dietilo (solução a 40% em tolueno, 7,75 mL, 17,1 mmol) gota a gota ao longo de 10 minutos e a agitação foi levada a cabo a 0 °C durante 30 minutos, seguido da elevação da temperatura naturalmente e de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. Foram-lhe adicionados água (100 mL) e acetato de etilo (100 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-40%) para produzir o composto desejado (5,06 g, rendimento 86%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,28 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,05 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,46 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,49 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,89 (2H, d, J = 9,0 Hz).

(13b) 2-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-1-carboxilato de t-butilo

Dissolveram-se 1-bromo-3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]benzeno (2,38 g, 5,73 mmol) sintetizado no Exemplo (13a) e ácido 1-(t-butoxi-carbonil)pirrólo-2-borónico (1,45 g, 6,87 mmol) num solvente misto de 1,2-dimetoxietano (50 mL) e água (6 mL), e foram-lhe adicionados acetato de paládio(II) (40 mg, 0,178 mmol), trifenilfosfina (180 mg, 0,686 mmol) e carbonato de potássio (2,38 g, 17,2 mmol), seguido de agitação a 90 °C durante 18 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foram-lhe adicionados água (30 mL) e acetato de etilo (50 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-40%) para produzir o

composto desejado (2,71 g, rendimento 94%) na forma de um óleo castanho.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,44 (9H, s), 3,05 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 4,3, 10,2 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,53 (1H, m), 6,19-6,23 (2H, m), 6,61 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 1,6, 2,0 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 2,0, 3,2 Hz), 7,88 (2H, d, J = 9,0 Hz).

(13c) 2-Bromo-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo

Dissolveu-se 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (2,70 g, 5,38 mmol) sintetizado no Exemplo (13b) em tetra-hidrofurano (50 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Após a adição de N-bromo-succinimida (960 mg, 5,38 mmol) com agitação sob atmosfera de azoto, a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 4 horas. Foi adicionada água (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-40%) para produzir o composto desejado

(2,93 g, rendimento 94%) na forma de um óleo castanho.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,42 (9H, s), 3,05 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 4,3, 10,2 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,53 (1H, m), 6,21 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,30 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,89 (2H, d, J = 9,0 Hz).

(13d) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-oxazole

Dissolveu-se 2-bromo-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (102,9 mg, 0,177 mmol) sintetizado no Exemplo (13c) em tolueno (5 mL), e foram-lhe adicionados 2-(tri-*n*-butil-estânio)oxazole (133,7 mg, 0,373 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (20,5 mg, 0,0177 mmol), seguido de aquecimento sob refluxo durante 18 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 35%-55%) para produzir 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-oxazole.

xi]fenil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo.

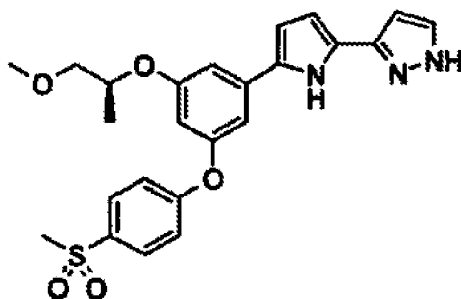
Este foi dissolvido em diclorometano (1 mL), e foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético (2 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, e subsequentemente o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etilo (20 mL), lavado com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, seguido de lavagem adicional com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 65%) para produzir o composto desejado (15,6 mg, rendimento 19%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 1,34 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, *J* = 4,3, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, *J* = 6,3, 10,2 Hz), 4,56-4,60 (1H, m), 6,55-6,57 (2H, m), 6,84-6,86 (2H, m), 7,02 (1H, t, *J* = 1,7 Hz), 7,13 (1H, s), 7,15 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,61 (1H, s), 7,91 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 9,52 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 469,14163 (M+H)⁺.

(Exemplo 14)

3-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1*H*-pirazole



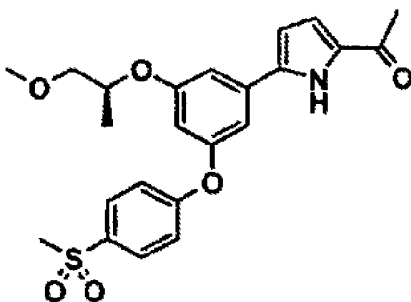
Dissolveram-se 2-bromo-5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (375 mg, 0,446 mmol) sintetizado no Exemplo (13c) e ácido 1*H*-pirazol-3-il-borónico (120 mg, 1,00 mmol) disponível comercialmente num solvente misto de 1,2-dimetoxietano (20 mL) e água (5 mL), foram-lhe adicionados um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (28 mg, 0,034 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 3 M, 0,65 mL, 1,95 mmol), e a agitação foi levada a cabo a 100 °C durante 7 dias sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-80%) para produzir o composto desejado (106 mg, rendimento 35%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,57 (1H, m), 6,549-6,55 (4H, m), 6,83 (1H, brs), 7,00 (1H, brs), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,30 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 468,15954 (M+H)⁺.

(Exemplo 15)

1-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona



(15a) 1-(5-Bromo-1H-pirrol-2-il)etanona

Dissolveu-se 2-acetilpirrole (2,00 g, 18,3 mmol) num solvente misto de tetra-hidrofurano (100 mL) e metanol (50 mL), e foi adicionada N-bromo-succinimida (3,26 g, 18,3 mmol) com agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Após agitação durante 1 hora, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato

de etilo (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-20%) para produzir o composto desejado (770 mg, rendimento 22%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,40 (3H, s), 6,24 (1H, dd, J = 2,4, 4,0 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 2,9, 4,0 Hz), 9,37 (1H, brs).

(15b) 2-Acetil-5-bromo-1*H*-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo

Dissolveu-se 1-(5-bromo-1*H*-pirrólo-2-il)etanona (770 mg, 4,1 mmol) sintetizado no Exemplo (15a) em diclorometano (30 mL), e foram-lhe adicionados trietilamina (0,57 mL, 4,1 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (500 mg, 4,1 mmol). Dissolveu-se dicarbonato de di-*t*-butilo (930 mg, 4,3 mmol) em diclorometano (10 mL), e a solução foi adicionada, seguida de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (200 mL), lavada com ácido clorídrico a 1 N, com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante

foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-20%) para produzir o produto desejado (538 mg, rendimento 46%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,64 (9H, s), 2,40 (3H, s), 6,24 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,82 (1H, d, J = 3,9 Hz).

(15c) 1-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona

Dissolveram-se 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (146 mg, 0,33 mmol) sintetizado no Exemplo (1e) e 2-acetil-5-bromo-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (141 mg, 0,49 mmol) sintetizado no Exemplo (15b) num solvente misto de tolueno (3 mL) e etanol (1,3 mL), foram-lhe adicionados um complexo de dicloreto de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (13 mg, 0,016 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 2 M, 0,41 mL, 0,83 mmol), e a agitação foi levada a cabo a 100 °C durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (60 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

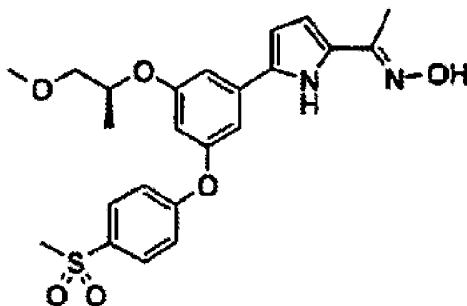
O resíduo resultante foi dissolvido em dicloro-
metano (2 mL), e foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético
(1 mL, 13,0 mmol), seguido de agitação à temperatura
ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. O solvente
foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi-lhe
adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogeno-
carbonato de sódio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo
com acetato de etilo (70 mL). A fase orgânica foi lavada
com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e
subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O
solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida,
e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em
coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de
etilo/hexano = 10%-50%) para produzir o composto desejado
(95 mg, rendimento 66%) na forma de um sólido amarelo
pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz,), 2,44
(3H, s), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 4,0,
10,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,2, 10,2 Hz), 4,56-4,59 (1H,
m), 6,53 (1H, dd, J = 2,9, 3,5 Hz), 6,62 (1H, t,
J = 2,0 Hz), 6,86 (1H, t, J = 1,6 Hz), 6,93 (1H, dd,
J = 2,5, 3,9 Hz), 7,02 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz),
7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,64 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 444,14808 (M+H)⁺.

(Exemplo 16)

(1E)-1-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)etanona oxima



Dissolveu-se 1-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)etanol (117 mg, 0,26 mmol) sintetizado no Exemplo (15c) em metanol (6 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de hidroxilamina (37 mg, 0,53 mmol) e acetato de sódio (26 mg, 0,32 mmol), seguido de aquecimento até refluxo durante 6 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (60 mL), lavada com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-50%) para produzir o produto desejado (50 mg, rendimento 41%) na forma de um sólido branco.

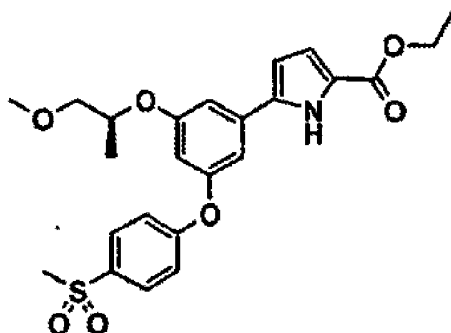
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, *J* = 6,2 Hz), 2,19 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, *J* = 4,1, 10,2 Hz), 3,58 (1H, dd, *J* = 6,1, 10,2 Hz), 4,52-4,57 (1H, m), 6,47 (2H, d, *J* = 2,7 Hz), 6,53 (1H, t, *J* = 2,0 Hz), 6,79 (1H, t, *J* = 1,5 Hz), 6,89 (1H, brs), 6,95 (1H, t,

$J = 1,8 \text{ Hz}$), $7,13$ (2H, d, $J = 8,8 \text{ Hz}$), $7,90$ (2H, d, $J = 8,8 \text{ Hz}$), $9,03$ (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 459,15898 ($M+H$)⁺.

(Exemplo 17)

5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metil-sulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de etilo



(17a) 5-Bromo-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de etilo

Dissolveu-se 1*H*-pirrolo-2-carboxilato de etilo (5,10 g, 30,7 mmol) disponível comercialmente num solvente misto de tetra-hidrofurano (120 mL) e metanol (60 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foi adicionada N-bromo-succinimida (6,52 g, 30,7 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 18 horas sob atmosfera de azoto. Foram-lhe adicionados água (150 mL) e acetato de etilo (200 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão

reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 5%-30%) para produzir o composto desejado (3,20 g, rendimento 40%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,21 (1H, dd, J = 2,7, 3,9 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 2,7, 3,9 Hz), 9,21 (1H, brs).

(17b) 5-Bromo-1H-pirrólo-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo 2-etilo

Dissolveu-se 5-bromo-1H-pirrólo-2-carboxilato de etilo (3,20 g, 14,7 mmol) sintetizado no Exemplo (17a) em diclorometano (100 mL), foram-lhe adicionados dicarbonato de di-t-butilo (3,85 g, 17,6 mmol), trietilamina (4,10 mL, 19,4 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (180 mg, 1,47 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (100 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-20%) para produzir o composto desejado na forma de um óleo incolor (4,37 g, rendimento 94%).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,63

(9H, s), 4,30 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,23 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 3,9$ Hz).

(17c) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo 2-etilo

Dissolveram-se 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,73 g, 18,9 mmol) sintetizado no Exemplo (1e) e 5-bromo-1H-pirrólo-1,2-dicarboxilato de 1-t-butilo 2-etilo (8,37 g, 26,3 mmol) sintetizado no Exemplo (17b) num solvente misto de tolueno (180 mL) e etanol (77 mL), foram adicionados um complexo de dicloreto de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (770 mg, 0,94 mmol) e uma solução aquosa de carbonato de potássio (a 2 M, 23,7 mL, 47,2 mmol), e a agitação foi levada a cabo a 100 °C durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi adicionada água (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (400 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-50%) para produzir o composto desejado (9,44 g, rendimento 84%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,46 (9H, s), 3,05 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 4,3, 10,2 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,32 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,53 (1H, m), 6,22 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,65 (1H, m), 6,73 (1H, m), 6,88 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,89 (2H, d, J = 9,0 Hz).

(17d) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxilato de etilo

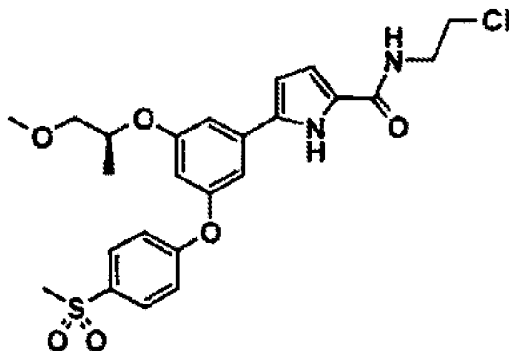
Dissolveu-se 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-1,2-dicarboxilato de 1-*t*-butilo 2-etilo (9,44 g, 16,5 mmol) sintetizado no Exemplo (17c) em diclorometano (90 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Adicionou-se ácido trifluoroacético (45 mL) gota a gota com agitação sob atmosfera de azoto, e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, seguido de diluição com acetato de etilo (300 mL), foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (200 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-50%) para produzir o composto desejado (6,34 g, rendimento 81%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,37 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,58 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J = 2,5, 4,0 Hz), 6,58 (1H, m), 6,86 (1H, m), 6,93 (1H, dd, J = 2,5, 4,0 Hz), 7,01 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,41 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 474,16048 (M+H)⁺.

(Exemplo 18)

N-(2-Cloroetil)-5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxamida



(18a) Ácido 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxílico

Dissolveu-se 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de etilo (4,36 g, 9,2 mmol) sintetizado no Exemplo (17d) em etanol (100 mL), e foi-lhe adicionada uma solução aquosa a 4 N de hidróxido de sódio (23 mL, 92 mmol), seguida de

aquecimento até refluxo durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Foi adicionado à solução reaccional ácido clorídrico a 2 N (45 mL) para a neutralizar, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Foi utilizado ácido clorídrico a 1 N para tornar a solução ácida, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para produzir o produto desejado (4,06 g, rendimento 99%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 4,2, 10,4 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 6,3, 10,5 Hz), 4,70-4,75 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,6, 3,9 Hz), 6,59 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2,3, 3,9 Hz), 7,25 (1H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 10,13 (1H, brs).

(18b) N-(2-Cloroetil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida

Foram dissolvidos ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (150 mg, 0,34 mmol) sintetizado no Exemplo (18a), cloridrato de 2-cloroetilamina (78 mg, 0,68 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (41 mg, 0,34 mmol) em diclorometano

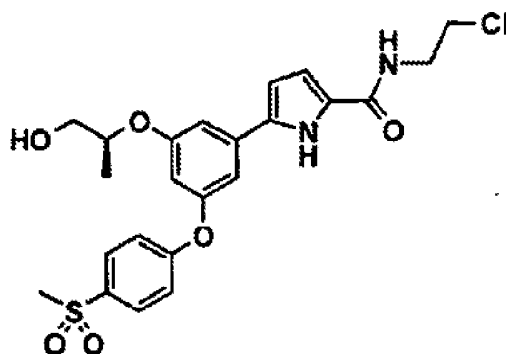
(15 mL), foi adicionado WSCI·HCl (71 mg, 0,37 mmol) à temperatura ambiente, e a agitação foi levada a cabo durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (150 mL), lavada com ácido clorídrico a 1 N, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-60%) para produzir o produto desejado (105 mg, rendimento 62%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 4,0, 10,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,1, 10,4 Hz), 3,70 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,77 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,55-4,59 (1H, m), 6,26-6,29 (1H, brm), 6,50 (1H, dd, J = 2,9, 3,9 Hz), 6,58 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 2,5, 3,8 Hz), 6,83 (1H, t, J = 1,7 Hz), 6,99 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,52 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 507,13566 (M+H)⁺.

(Exemplo 19)

N-(2-Cloroetil)-5-{3-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida



Dissolveu-se N-(2-cloroetil)-5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrólo-2-carboxamida (88 mg, 0,17 mmol) sintetizado no Exemplo (18b) em diclorometano (5 mL), e arrefeceu-se até -78 °C, e foi-lhe adicionada uma solução a 1,0 mol/L de tribrometo de boro em diclorometano (0,19 mL, 0,19 mmol) sob atmosfera de azoto. A temperatura foi elevada naturalmente, a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, subsequentemente foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio para neutralizar a solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (60 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-80%) para produzir o produto desejado (55 mg, rendimento 64%) na forma de um sólido branco.

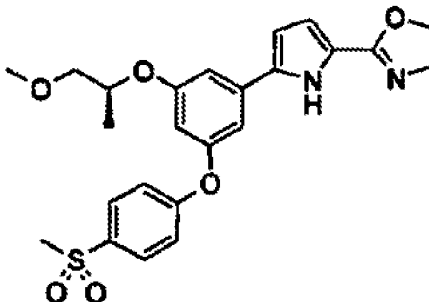
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,1 (1H, brm), 3,08 (3H, s), 3,70 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,76-3,80 (4H, m), 4,52-4,56 (1H, m), 6,27-6,30 (1H, brm),

6,50 (1H, dd, $J = 2,9, 3,8$ Hz), 6,57 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 2,3, 3,9$ Hz), 6,85 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,98 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,91 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,56 (1H, brs).

MS (FAB) m/z : 493 (M+H)⁺.

(Exemplo 20)

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole



Dissolveu-se N-(2-cloroetil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida (177 mg, 0,349 mmol) sintetizado no Exemplo (18b) em tetra-hidrofurano (5 mL), e arrefeceu-se até 0 °C. Foi adicionado hidreto de sódio (40 mg, 0,917 mmol), e a temperatura foi elevada até à temperatura ambiente, seguida de agitação durante 19 horas. Após a solução reaccional ter sido arrefecida até 0 °C, foi adicionada água (5 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação

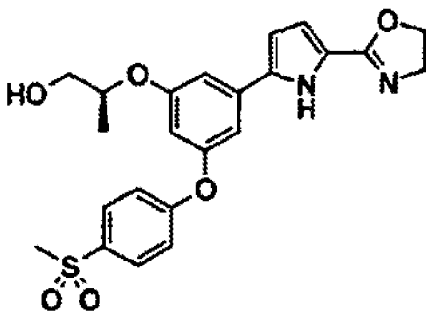
sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-100%) para produzir o composto desejado (118 mg, rendimento 72%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 3,98 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,40 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,56 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,56 (1H, brt, J = 2,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,83 (1H, brt, J = 2,0 Hz), 7,00 (1H, brt, J = 2,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz).

MS (ESI) m/z : 471,16050 (M+H)⁺.

(Exemplo 21)

(2S)-2-{3-[5-(4,5-Di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol



Dissolveu-se 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole (3,17 g, 6,74 mmol) sintetizado no

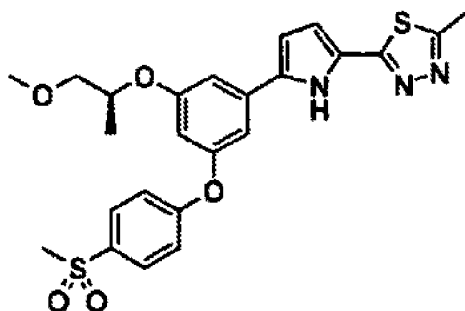
Exemplo 20 em diclorometano (100 mL), e arrefeceu-se até -78 °C, e foi adicionada uma solução a 1,0 mol/L de tribrometo de boro em diclorometano (7,07 mL, 7,07 mmol) sob atmosfera de azoto. A temperatura foi elevada naturalmente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, subsequentemente foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio para neutralizar a solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado com acetato de etilo (100 mL) e etanol (50 mL) para produzir o produto desejado (1,96 g, rendimento 64%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,06 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,00 (2H, t, J = 9,3 Hz), 4,42 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,58-4,63 (1H, m), 6,40 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,47 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,79 (1H, t, J = 1,7 Hz), 6,94 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,8 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 457,14357 (M+H)⁺.

(Exemplo 22)

2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazole



(22a) N'-Acetil-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrolo-2-carbohidrazida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrolo-2-carboxílico (114,5 mg, 0,257 mmol) sintetizado no Exemplo (18a) em N,N-dimetilformamida (4 mL), foram-lhe adicionados aceto-hidrazida (39,4 mg, 0,531 mmol), HATU (150,1 mg, 0,395 mol) e N,N-di-isopropiletilamina (70 µL, 0,40 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 20 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (20 mL) à solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-100%) para produzir o composto desejado (73,0 mg, rendimento 57%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,99

(3H, s), 3,06 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,49 (1H, dd, $J = 3,9, 10,2$ Hz), 3,57 (1H, dd, $J = 6,3, 10,2$ Hz), 4,58-4,63 (1H, m), 6,46 (1H, dd, $J = 2,7, 3,9$ Hz), 6,53 (1H, s), 6,78 (1H, dd, $J = 2,4, 3,9$ Hz), 6,86 (1H, s), 7,10 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,13 (1H, s), 7,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,63 (1H, brs), 9,08 (1H, brs), 10,20 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 524,14725 ($M+Na$)⁺.

(22b) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazole

Dissolveu-se N'-acetil-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carbo-hidrazida (58,1 mg, 0,116 mmol) sintetizado no Exemplo (22a) em tolueno (4 mL), foram adicionados 2,4-di-sulfureto de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (63,5 mg, 0,157 mmol) e piridina (20 μ L, 0,25 mmol), e a agitação foi levada a cabo a 90 °C durante 5 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi adicionada água (20 mL) à solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 40%-80%) para produzir o composto desejado

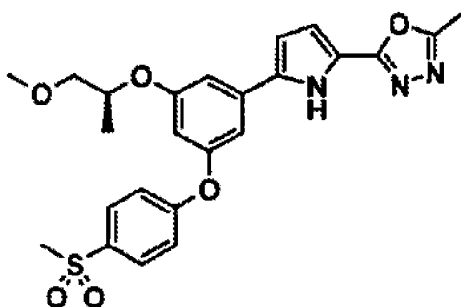
(50,6 mg, rendimento 87%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,77 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 4,4, 10,3 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 6,4, 10,3 Hz), 4,57-4,61 (1H, m), 6,55 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,58 (1H, t, J = 1,9 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,87 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,03 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,74 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 500,12981 (M+H)⁺.

(Exemplo 23)

2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metil-sulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazole



Dissolveu-se N'-acetil-5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrólo-2-carbo-hidrazida (86,5 mg, 0,172 mmol) sintetizada no Exemplo (22a) em acetonitrilo (5 mL), Foram-lhe adicionados hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoílo)trietilamónio (60,7 mg, 0,258 mmol) e trietilamina (36 µL, 0,26 mmol), e a agitação foi levada a cabo a 80 °C durante 3 horas sob

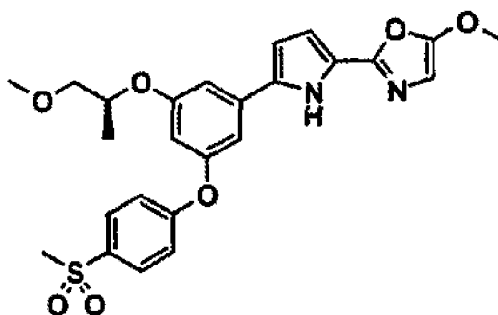
atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi adicionada água (20 mL) à solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-75%) para produzir o composto desejado (49,1 mg, rendimento 59%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,58 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,55-4,61 (1H, m), 6,57-6,60 (2H, m), 6,85-6,87 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,65 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 484,15505 (M+H)⁺.

(Exemplo 24)

5-Metoxi-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-oxazole



(24a) N-[(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)carbonil]glicinato de metilo

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (275 mg, 0,617 mmol) sintetizado no Exemplo (18a) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato do éster de metilglicina (120 mg, 0,956 mmol), WSCI·HCl (180 mg, 0,939 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (150 mg, 1,23 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas sob atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionado ácido clorídrico a 1 N (10 mL), e a solução foi separada com diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-60%) para produzir o produto desejado (270 mg, rendimento 85%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 3,78 (3H, s), 4,56 (1H, m), 6,48 (1H, brt, J = 3,9 Hz), 6,54-6,58 (2H, m), 6,69 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,89 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,9 Hz), 10,11 (1H, brs).

(24b) 5-Metoxi-2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-oxazole

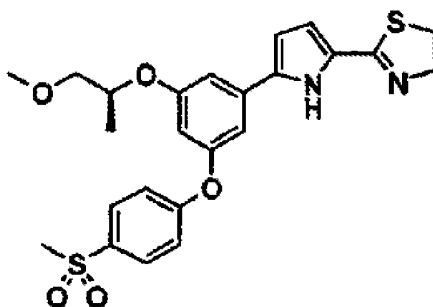
Dissolveu-se N-[(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]glicinato de metilo (270 mg, 0,523 mmol) sintetizado no Exemplo (24a) em acetonitrilo (10 mL), e foram-lhe adicionados trifenilfosfina (410 mg, 1,56 mmol), trietilamina (0,22 mL, 1,58 mmol) e tetracloreto de carbono (0,33 mL, 3,42 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 15 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (10 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (15 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-40%) para produzir o produto desejado (162 mg, rendimento 62%) na forma de um sólido laranja.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 3,92 (3H, s), 4,55 (1H, m), 6,08 (1H, s), 6,51-6,55 (2H, m), 6,70 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,83 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,77 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 499,15601 (M+H)⁺.

(Exemplo 25)

2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metil-sulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-tiazole

**(25a) 2-(Tritiltio)etanoamina**

Dissolveu-se cloridrato de 2-aminoetanotiol (5,16 g, 45,4 mmol) em diclorometano (80 mL), e foram-lhe adicionados ácido trifluoroacético (7,0 mL, 90,8 mmol) e cloreto de trifenilmetilo (13,29 g, 47,7 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (150 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (500 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado metanol (100 mL) ao resíduo resultante, e o subproduto depositado foi removido por filtração. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N (300 mL) para tornar a solução ácida, e o depósito foi removido por filtração. Após o subproduto ter sido

lavado com diclorometano (50 mL) para o remover, a solução foi tornada alcalina com uma solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio, e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (600 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, para produzir o produto desejado (8,77 g, rendimento 60%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,33 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,59 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,19-7,23 (3H, m), 7,26-7,30 (6H, m), 7,41-7,44 (6H, m).

(25b) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-N-[2-(tritiltio)etil]-1H-pirrólo-2-carboxamida

A ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (940 mg, 2,1 mmol) sintetizado no Exemplo (18a), foram adicionados 2-(tritiltio)etanoamina (1,01 g, 3,17 mmol) sintetizada no Exemplo (25a) e 4-dimetilaminopiridina (13 mg, 0,1 mmol), seguido de diluição em diclorometano (50 mL), e subsequentemente foi adicionado WSCI·HCl (445 mg, 2,3 mmol) à temperatura ambiente, e a agitação foi levada a cabo durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (150 mL), lavada com ácido clorídrico a 1 N, com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente

secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-55%) para produzir o produto desejado (1,08 g, rendimento 69%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,50 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,07 (3H, s), 3,27 (2H, dt, J = 5,9, 6,2 Hz), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 4,0, 10,4 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 5,9, 10,4 Hz), 4,55-4,59 (1H, m), 5,99 (1H, brm), 6,48 (1H, dd, J = 2,8, 3,9 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 2,5, 3,9 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,81 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,98 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,19-7,30 (9H, m), 7,42 (6H, dd, J = 1,6, 7,3 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,41 (1H, brs).

(25c) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-tiazole

Dissolveu-se óxido de trifenilfosfina (2,41 g, 8,7 mmol) em diclorometano (20 mL), e foi-lhe adicionado anidrido trifluorometanossulfônico (0,73 mL, 4,3 mmol) gota a gota lentamente a 0 °C. Após agitação durante 10 minutos, foi adicionada uma solução em diclorometano (15 mL) de 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-N-[2-(trilitio)etil]-1H-pirrólo-2-carboxamida sintetizada no Exemplo (25b). Após a solução reaccional ter sido agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida,

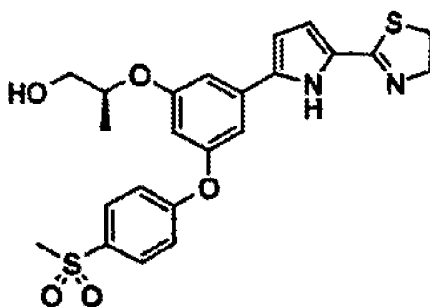
foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-80%) para produzir o produto desejado (636 mg, rendimento 90%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 5,9, 10,3 Hz), 4,33 (2H, t, J = 8,7 Hz), 4,55-4,59 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,56 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,83 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz).

MS (ESI) m/z : 487,13595 (M+H)⁺.

(Exemplo 26)

(2S)-2-{3-[5-(4,5-Di-hidro-1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenoxi]propan-1-ol



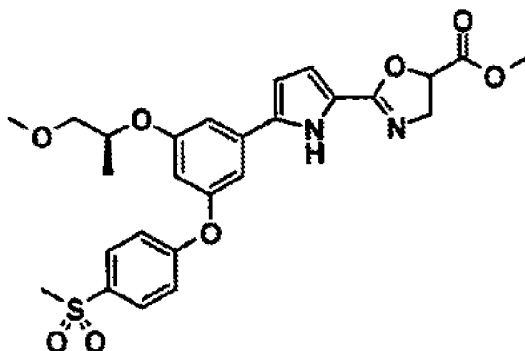
Dissolveu-se 2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-tiazole (88 mg, 0,18 mmol) sintetizado no Exemplo (25c) em diclorometano (5 mL), e arrefeceu-se até -78 °C, e foi-lhe adicionada uma solução a 1,0 mol/L de tribrometo de boro em diclorometano (0,22 mL, 0,22 mmol) sob atmosfera de azoto. Após a temperatura ter subido naturalmente e a solução ter sido agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, subsequentemente foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio para neutralizar a solução reaccional, seguido de extracção com diclorometano (60 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 40%-100%) para produzir o produto desejado (46 mg, rendimento 54%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,29 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 3,27 (3H, s), 3,40 (2H, t, *J* = 8,1 Hz), 3,76-3,78 (2H, m), 4,33 (2H, t, *J* = 8,2 Hz), 4,55-4,59 (1H, m), 6,47 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,49 (1H, d, *J* = 3,7 Hz), 6,65 (1H, d, *J* = 3,7 Hz), 6,82 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,11 (2H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,90 (2H, d, *J* = 8,7 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 473,12049 (M+H)⁺.

(Exemplo 27)

2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazolo-5-carboxilato de metilo



(27a) 2-Hidroxi-3-{[(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino}propanoato de metilo

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (420 mg, 0,943 mmol) sintetizado no Exemplo (18a) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato do éster metílico de DL-iso-serina (300 mg, 1,93 mmol), WSCI·HCl (270 mg, 1,41 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (230 mg, 1,88 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N (10 mL), e a solução foi separada com diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação

sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-80%) para produzir o produto desejado (400 mg, rendimento 78%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 3,72-3,85 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,38 (1H, brt, J = 4,7 Hz), 4,58 (1H, m), 6,43 (1H, brs), 6,47 (1H, m), 6,56 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,86 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,85 (1H, brs).

(27b) 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazolo-5-carboxilato de metilo

Dissolveu-se 2-hidroxi-3-{[(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}propanoato de metilo (686 mg, 1,26 mmol) sintetizado no Exemplo (27a) em tetra-hidrofurano (15 mL), e foram-lhe adicionados anidrido metanossulfônico (330 mg, 1,89 mmol) e trietilamina (0,53 mL, 3,80 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 19 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (10 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de

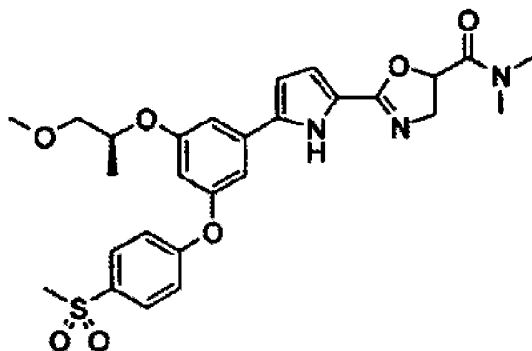
cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-70%) para produzir o produto desejado (586 mg, rendimento 88%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 7,0, 14,5 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 10,6, 14,5 Hz), 4,56 (1H, m), 5,07 (1H, dd, J = 7,0, 10,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,83 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,00 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,66 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 529,16412 (M+H)⁺.

(Exemplo 28)

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metil-sulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-N,N-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazolo-5-carboxamida



(28a) Ácido 2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazolo-5-carboxílico

Dissolveu-se 2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazolo-5-carboxilato de metilo (60,5 mg, 0,114 mmol) sintetizado no Exemplo (27b) em etanol (4 mL). Foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio (a 5 M, 2 mL), e a agitação foi levada a cabo a 70 °C durante 2,5 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foram-lhe adicionados ácido clorídrico (a 2 M, 5 mL) e acetato de etilo (10 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (69,3 mg, rendimento ~100%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,55-3,63 (2H, m), 4,28-4,44 (2H, m), 4,78 (1H, m), 5,49 (1H, brs), 6,60-6,68 (2H, m), 7,10 (1H, brs), 7,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,26 (1H, m), 7,39 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,3 Hz), 13,10 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 515,14638 (M+H)⁺.

(28b) 2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletotoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-*N,N*-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazolo-5-carboxamida

Dissolveu-se ácido 2-(5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletotoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazolo-5-carboxílico (154 mg, 0,299 mmol) sintetizado no Exemplo (28a) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de dimetilamina (75,0 mg, 0,920 mmol), WSCI·HCl (115 mg, 0,600 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (110 mg, 0,900 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 dias sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (10 mL), e a solução foi separada com diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 70%-100%) para produzir o produto desejado (107 mg, rendimento 66%) na forma de um sólido branco.

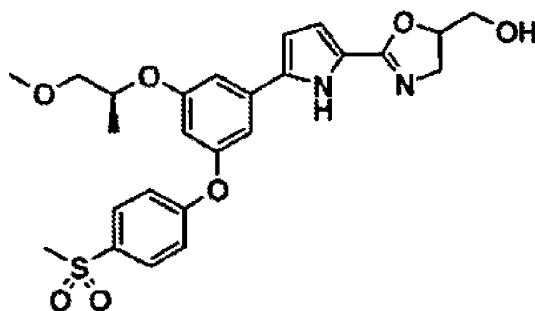
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,02 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,19 (1H, ddd, J = 1,2, 10,2, 14,1 Hz), 4,33 (1H, brdd, J = 7,8, 14,1 Hz), 4,57 (1H, m), 5,27 (1H, dd, J = 7,8, 10,2 Hz), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,83 (1H, t,

$J = 2,0$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,90 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 9,80 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 542,19865 ($M+H$)⁺.

(Exemplo 29)

[2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il]metanol



Suspendeu-se hidreto de alumínio e lítio (17,0 mg, 0,448 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL). Dissolveu-se 2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazolo-5-carboxilato de metilo (77,0 mg, 0,146 mmol) sintetizado no Exemplo (27b) em tetra-hidrofurano (2 mL), seguido da adição gota a gota a 0 °C sob atmosfera de azoto. Após agitação a 0 °C durante 30 minutos, foram-lhe adicionadas água (17 µL) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio (a 5 M, 68 mL) gota a gota lentamente e sequencialmente. Após filtração através de Celite, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em

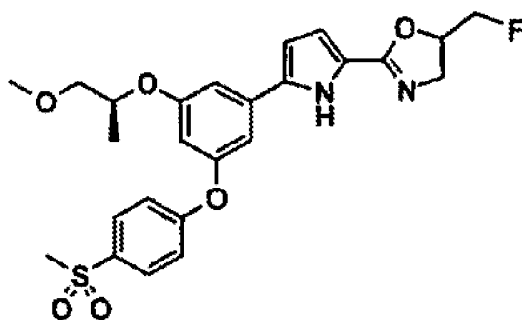
coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-100%) para produzir o composto desejado (54,1 mg, rendimento 74%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,29-1,33 (3H, m), 3,06 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,49 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,63-3,76 (2H, m), 3,83 (1H, m), 3,97 (1H, m), 4,59 (1H, m), 4,76 (1H, m), 6,46 (1H, m), 6,54 (1H, brs), 6,72 (1H, m), 6,69 (1H, brs), 7,05 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz).

MS (ESI) m/z : 501,17097 (M+H)⁺.

(Exemplo 30)

5-(Fluorometil)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole



Dissolveu-se [2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il]metanol (100 mg, 0,20 mmol) sintetizado no Exemplo 29 em diclorometano (5 mL), e foi-lhe adicionado bis(2-metoxietil)amino trifluoreto de enxofre (81 μ L, 0,44 mmol) a 0 °C. Após agitação à temperatura

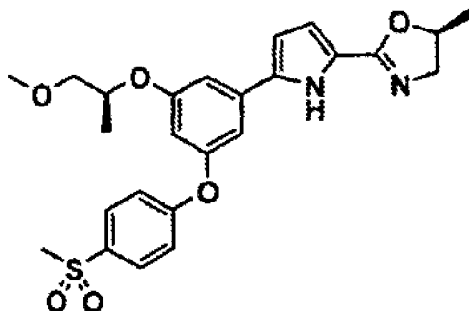
ambiente durante 6 horas, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (60 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 80%-100%) para produzir o produto desejado (61 mg, rendimento 61%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 4,1,10,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,3 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 7,4, 14,5 Hz), 4,10 (1H, ddd, J = 1,4, 10,1, 14,6 Hz), 4,49 (1H, ddd, J = 5,5, 10,5, 37,9 Hz), 4,54-4,58 (1H, m), 4,62 (1H, ddd, J = 3,0, 10,6, 33,3 Hz), 4,85-4,96 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,80 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,81 (1H, t, J = 1,9 Hz), 6,98 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,9 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 503,16398 (M+H)⁺.

(Exemplo 31)

(5*S*)-2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole



(31a) N-[(2R)-2-Hidroxiopropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (204 mg, 0,458 mmol) sintetizado no Exemplo (18a) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados (R)-(-)-1-amino-2-propanol (72,0 µL, 0,914 mmol), WSCI·HCl (130 mg, 0,678 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (115 mg, 0,941 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 18 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N (10 mL), e a solução foi separada com diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-100%) para produzir o produto desejado (191 mg, rendimento 83%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,21 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,41 (3H,

s), 3,51 (1H, dd, $J = 3,9, 10,2$ Hz), 3,57 (1H, m), 3,59 (1H, dd, $J = 6,3, 10,2$ Hz), 3,98 (1H, m), 4,56 (1H, m), 6,47 (1H, dd, $J = 2,7, 3,9$ Hz), 6,50 (1H, brs), 6,55 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 2,4, 3,9$ Hz), 6,87 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,00 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,09 (1H, brs).

(31b) (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se N-[(2R)-2-hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida (191 mg, 0,380 mmol) sintetizado no Exemplo (31a) em tetra-hidrofurano (10 mL), e foram-lhe adicionados ácido metanossulfônico anidro (100 mg, 0,574 mmol) e trietilamina (0,16 mL, 1,15 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 18 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (10 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-70%) para produzir o produto desejado (136 mg, rendimento 74%) na forma de um sólido branco.

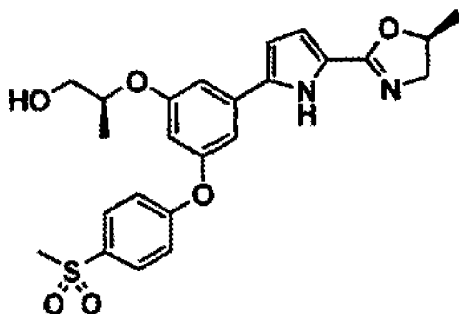
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,42

(3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, $J = 4,3, 10,2$ Hz), 3,52 (1H, dd, $J = 7,4, 14,1$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J = 6,3, 10,2$ Hz), 4,06 (1H, dd, $J = 9,4, 14,1$ Hz), 4,57 (1H, m), 4,82 (1H, m), 6,50 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,55 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,83 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,00 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,90 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 485,17394 (M+H)⁺.

(Exemplo 32)

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenoxi)propan-1-ol



Dissolveu-se (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole (280 mg, 0,58 mmol) sintetizado no Exemplo (31b) em diclorometano (10 mL), arrefeceu-se até -78 °C, e adicionou-se uma solução a 1,0 mol/L de tribrometo de boro em diclorometano (0,61 mL, 0,61 mmol) sob atmosfera de azoto. Após a temperatura se ter elevado naturalmente e a solução ter sido agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, foi-lhe adicionada uma solução

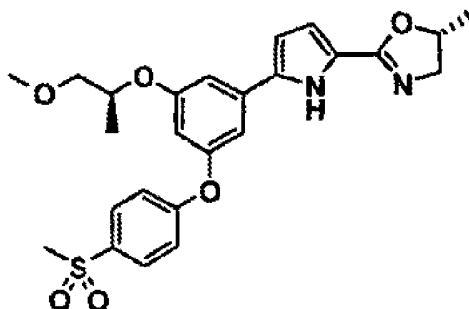
aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio para neutralizar a solução reaccional, seguido da extracção com diclorometano (60 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo) para produzir o produto desejado (222 mg, rendimento 82%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,28 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 7,3, 13,9 Hz), 3,79 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 9,2, 14,0 Hz), 4,60-4,64 (1H, m), 4,81-4,87 (1H, m), 6,36 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,46 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,91 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,9 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 471,15892 (M+H)⁺.

(Exemplo 33)

(5*R*)-2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole



(33a) N-[(2S)-2-Hidroxiopropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (305 mg, 0,685 mmol) sintetizado no Exemplo (18a) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados (S)-(+)-1-amino-2-propanol (110 µL, 1,40 mmol), WSCI·HCl (200 mg, 1,04 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (170 mg, 1,39 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 16 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N (10 mL), e a solução foi separada com diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-100%) para produzir o produto desejado (285 mg, rendimento 83%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,56-3,65 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,58 (1H, m), 6,35 (1H, brt, J = 5,5 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 2,7, 3,9 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,84 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,66 (1H, brs).

(33b) (5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se N-[(2S)-2-hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida (285 mg, 0,567 mmol) sintetizada no Exemplo (33a) em tetra-hidrofurano (10 mL), e foram-lhe adicionados ácido metanossulfônico anidro (130 mg, 0,746 mmol) e trietilamina (0,24 mL, 1,72 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 21 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (10 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-70%) para produzir o produto desejado (155 mg, rendimento 56%) na forma de um sólido branco.

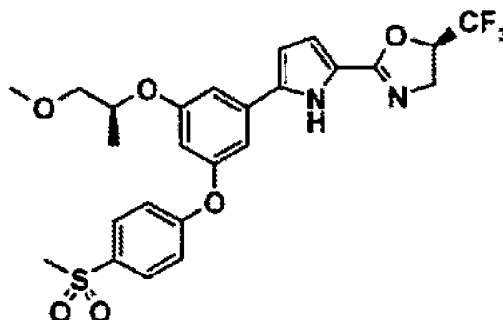
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,41 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,06 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 8,2, 14,1 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 9,4, 14,1 Hz), 4,56 (1H, m), 4,80 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,55 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,74 (1H, d,

$J = 3,9 \text{ Hz}$), $6,84$ (1H, t, $J = 2,0 \text{ Hz}$), $7,00$ (1H, t, $J = 2,0 \text{ Hz}$), $7,12$ (2H, d, $J = 9,0 \text{ Hz}$), $7,89$ (2H, d, $J = 9,0 \text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 485,17398 (M+H)⁺.

(Exemplo 34)

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole



(34a) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveram-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (408 mg, 0,94 mmol) sintetizado no Exemplo (18a), (2S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol (177 mg, 1,37 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (224 mg, 1,87 mmol) em diclorometano (20 mL), e foi adicionado WSCI·HCl (193 mg, 1,01 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação

durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (200 mL), lavada com ácido clorídrico a 1 N, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-70%) para produzir o produto desejado (339 mg, rendimento 67%) na forma de uma substância branca amorfa.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,08 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 3,9, 10,3 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 6,2, 10,2 Hz), 3,58-3,65 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J = 2,7, 6,6, 14,9 Hz), 4,08-4,15 (1H, brm), 4,53-4,60 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,37 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 3,0, 4,0 Hz), 6,58 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,7, 4,0 Hz), 6,84 (1H, t, J = 1,7 Hz), 6,99 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,82 (1H, brs).

(34b) (5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-1H-pirrólo-2-carboxamida (339 mg, 0,61 mmol) sintetizada no Exemplo (34a) em tetra-hidrofurano (10 mL),

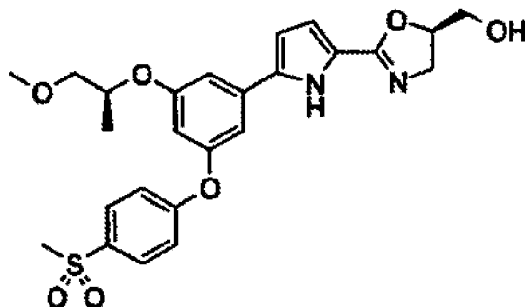
e foram-lhe adicionados trietilamina (0,51 mL, 3,66 mmol) e ácido metanossulfónico anidro (296 mg, 1,71 mmol) a 0 °C, seguido de aquecimento até 120 °C durante 30 horas. Foi adicionada à solução reaccional uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (60 mL). Após lavagem com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, a secagem foi levada a cabo sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-50%) para produzir o produto desejado (328 mg, rendimento 84%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,08 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,4 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,1 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 6,5, 15,4 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 10,0, 15,4 Hz), 4,55-4,59 (1H, m), 4,88-4,92 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 2,4, 4,0 Hz), 6,58 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,82 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,3, 3,9 Hz), 6,98 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,25 (1H, brs).

MS (ESI) *m/z*: 539,14603 (M+H)⁺.

(Exemplo 35)

[(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il]metanol



(35a) N-[(2S)-2,3-Di-hidroxiopropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (338 mg, 0,759 mmol) sintetizado no Exemplo (18a) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados (S)-(-)-3-amino-1,2-propanodiol (105 mg, 1,15 mmol), WSCI·HCl (220 mg, 1,15 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (185 mg, 1,51 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 dias sob atmosfera de azoto. Foi adicionado ácido clorídrico a 1 N (10 mL), e a solução foi separada com diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 70%-100%) para produzir o produto desejado (265 mg, rendimento 68%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07

(3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, $J = 3,9, 10,2$ Hz), 3,553-3,64 (4H, m), 3,85 (1H, m), 4,57 (1H, m), 6,38 (1H, m), 6,50 (1H, dd, $J = 2,7, 3,9$ Hz), 6,58 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 2,4, 3,9$ Hz), 6,84 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,00 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,91 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 9,59 (1H, brs).

(35b) N-{(2S)-2-Hidroxi-3-[(tri-isopropilsilil)-oxi]propil}-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se N-[(2S)-2,3-di-hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida (265 mg, 0,514 mmol) sintetizada no Exemplo (35a) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados cloreto de tri-isopropilsililo (0,12 mL, 0,691 mmol), trietilamina (0,21 mL, 1,51 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (6,0 mg, 0,049 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 24 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (10 mL), e a solução foi separada com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-50%) para produzir o produto desejado (177 mg, rendimento 51%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,04-1,13 (21H, m), 1,32 (3H, d,

$J = 6,3$ Hz), 3,07 (3H, s), 3,21 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 3,38 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, $J = 3,9, 10,2$ Hz), 3,60 (1H, dd, $J = 6,3, 10,2$ Hz), 3,67 (1H, dd, $J = 6,3, 9,8$ Hz), 3,73 (1H, m), 3,76 (1H, dd, $J = 5,0, 9,8$ Hz), 3,86 (1H, m), 4,58 (1H, m), 6,43 (1H, brt, $J = 5,9$ Hz), 6,48 (1H, dd, $J = 2,8, 3,9$ Hz), 6,56 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,61 (1H, dd, $J = 2,4, 3,9$ Hz), 6,85 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,00 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 9,80 (1H, brs).

(35c) (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-{[(tri-isopropilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se N-{(2S)-2-hidroxi-3-[(tri-isopropil-silil)oxi]propil}-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida (177 mg, 0,262 mmol) sintetizada no Exemplo (35b) em tetra-hidrofurano (10 mL), e foram-lhe adicionados ácido metanosulfônico anidro (70,0 mg, 0,402 mmol) e trietilamina (0,22 mL, 1,58 mmol), seguido de agitação a 70 °C durante 3 dias sob atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (10 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de

eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-60%) para produzir o produto desejado (180 mg, rendimento ~100%) na forma de um óleo amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,02-1,10 (21H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 4,3, 10,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 3,82-3,90 (3H, m), 4,00 (1H, dd, J = 9,8, 14,1 Hz), 4,58 (1H, m), 4,75 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,55 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,83 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,59 (1H, brs).

(35d) [(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il]metanol

Dissolveu-se (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-{[(tri-isopropilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazole (180 mg, 0,262 mmol) sintetizado no Exemplo (35c) em tetra-hidrofurano (10 mL), e foi-lhe adicionada uma solução de fluoreto de tetrabutylamónio (solução a 1 M em tetra-hidrofurano, 0,53 mL, 0,53 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão

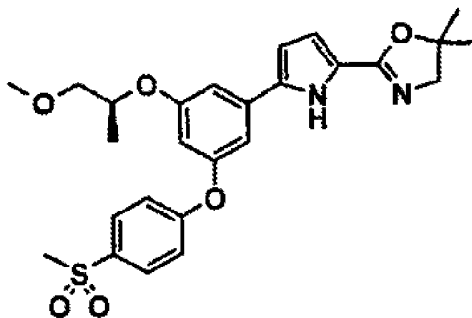
reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-100%) para produzir o composto desejado (103 mg, rendimento 79%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,27 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 5,1, 12,5 Hz), 3,74 (1H, dd, J = 7,4, 14,5 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 3,1, 12,5 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 9,8, 14,5 Hz), 4,54 (1H, m), 4,78 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,55 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,71 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,85 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,59 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 501,16898 (M+H)⁺.

(Exemplo 36)

2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metil-sulfonil) fenoxi] fenil}-1H-pirrol-2-il)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazole



(36a) N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-5-{3-[(1S)-2-

**metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1*H*-
pirrolo-2-carboxamida**

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (300 mg, 0,673 mmol) sintetizado no Exemplo (18a) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados 1-amino-2-metil-2-propanol (150 mg, 1,68 mmol), WSCI·HCl (185 mg, 0,965 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (165 mg, 1,35 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 17 horas sob atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionado ácido clorídrico a 1 N (10 mL), e a solução foi separada com diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-100%) para produzir o produto desejado (307 mg, rendimento 88%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (6H, s), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,41 (2H, m), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,58 (1H, m), 4,46 (1H, brs), 6,48 (1H, dd, J = 2,7, 3,9 Hz), 6,56 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,86 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,86 (1H, brs).

(36b) 2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

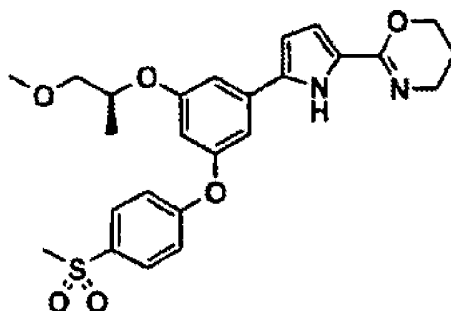
Dissolveu-se N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxamida (307 mg, 0,594 mmol) sintetizada no Exemplo (36a) em tetra-hidrofurano (10 mL), e foram-lhe adicionados ácido metanossulfônico anidro (160 mg, 0,918 mmol) e trietilamina (0,25 mL, 1,79 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 dias sob atmosfera de azoto. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (10 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-70%) para produzir o produto desejado (187 mg, rendimento 63%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,47 (6H, s), 3,07 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 3,69 (1H, s), 4,57 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,55 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,83 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 499,18990 (M+H)⁺.

(Exemplo 37)

2-(5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metil-sulfonil) fenoxi] fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazina



(37a) N-(3-Hidroxipropil)-5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1*H*-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil) fenoxi] fenil}-1*H*-pirrólo-2-carboxílico (250 mg, 0,561 mmol) sintetizado no Exemplo (18a) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados 3-amino-1-propanol (90,0 µL, 1,18 mmol), WSCI·HCl (165 mg, 0,861 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (140 mg, 1,15 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 16 horas sob atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionado ácido clorídrico a 1 N (10 mL), e a solução foi separada com diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido

por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-100%) para produzir o produto desejado (216 mg, rendimento 77%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,78 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,56-3,62 (3H, m), 3,71 (2H, m), 4,58 (1H, m), 6,32 (1H, brs), 6,49 (1H, dd, J = 2,7, 3,9 Hz), 6,56-6,60 (2H, m), 6,84 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,63 (1H, brs).

(37b) 2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazina

Dissolveu-se N-(3-hidroxipropil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida (216 mg, 0,430 mmol) sintetizada no Exemplo (37a) em tetra-hidrofurano (10 mL), e foram-lhe adicionados ácido metanossulfônico anidro (115 mg, 0,660 mmol) e trietilamina (0,18 mL, 1,29 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 dias, adicionalmente a 80 °C durante 17 horas, sob atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (10 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada

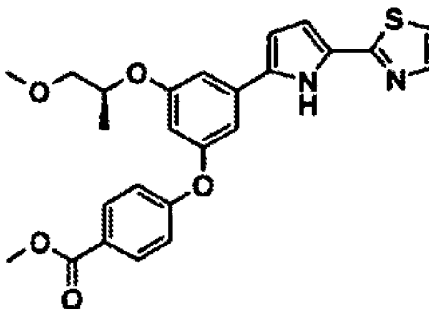
com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-90%) para produzir o produto desejado (150 mg, rendimento 72%) na forma de um sólido acastanhado pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,98 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,48-3,54 (3H, m), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,32 (2H, brt, J = 5,5 Hz), 4,56 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,53 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,62 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,82 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,89 (2H, d, J = 9,0 Hz).

MS (ESI) m/z : 485,17572 (M+H)⁺.

(Exemplo 38)

4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxil-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoato de metilo



(38a) 1-Bromo-3-metoxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzeno

Dissolveu-se 3-bromo-5-metoxifenol (7,60 g, 37,4 mmol) sintetizado no Exemplo (1a) em tolueno (100 mL), e foram-lhe adicionados R-(-)-1-metoxi-2-propanol (4,40 mL, 44,9 mmol) e trifetilfosfina (13,8 g, 52,6 mmol), seguida da adição gota a gota de azodicarboxilato de dietilo (solução a 2,2 mol/L em tolueno, 24 mL, 52,8 mmol) a 0 °C e de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi-lhe adicionado éter dietílico (100 mL), e o depósito foi filtrado para ser removido. As águas mães foram retiradas por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-20%) para produzir o composto desejado (9,22 g, rendimento 89%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,40 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 10,6, 4,3 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 3,76 (3H, s), 4,46-4,52 (1H, m), 6,42 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 2,3, 1,6 Hz), 6,69 (1H, t, J = 2,0 Hz).

MS (EI) m/z: 274 (M)⁺.

(38b) 3-Bromo-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol

Dissolveu-se 1-bromo-3-metoxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzeno (9,21 g, 33,5 mmol) sintetizado no

Exemplo (38a) em 1-metil-2-pirrolidona (100 mL), e foi-lhe adicionado tiometóxido de sódio (2,75 g, 37,3 mmol), seguido de agitação a 130 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionado ácido clorídrico a 2 N (500 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-25%) para produzir o composto desejado (8,30 g, rendimento 95%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,41 (3H, s), 3,46 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 10,6, 5,9 Hz), 4,45-4,51 (1H, m), 4,96 (1H, br s), 6,36 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,59 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,68 (1H, t, J = 2,0 Hz).

MS (EI) m/z: 260 (M)⁺.

(38c) 3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol

Dissolveu-se 3-bromo-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol (8,30 g, 31,8 mmol) sintetizado no Exemplo (38b) em N,N-dimetilformamida (100 mL), e foram-lhe adicionados bis(pinacolato)diboro (10,50 g, 41,3 mmol), um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)

diclorometano (810 mg, 0,992 mmol) e acetato de potássio (15,50 g, 158 mmol), seguido de agitação a 90 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (500 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-30%) para produzir o composto desejado (8,75 g, rendimento 89%) na forma de um óleo acastanhado.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, d, J = 4,1 Hz), 1,33 (12H, s), 3,41 (1H, s), 3,47 (1H, dd, J = 10,2, 4,7 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 10,6, 5,9 Hz), 4,52-4,58 (1H, m), 4,80 (1H, brs), 6,55 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz).

MS (FAB) *m/z*: 309 (M+H)⁺.

(38d) 2-{3-Hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo

Dissolveram-se 3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (3,30 g, 10,7 mmol) sintetizado no Exemplo (38c) e 2-bromo-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo (4,10 g, 12,5 mmol) sintetizado no Exemplo (1g) num solvente misto

de 1,4-dioxano (100 mL) e água (25 mL), e foram-lhe adicionados um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (400 mg, 0,490 mmol) e carbonato de potássio (7,20 g, 52,1 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 4 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (400 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 25%-40%) para produzir o composto desejado (3,72 g, rendimento 81%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,24-1,29 (12H, m), 3,40 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 4,4, 10,3 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 5,9, 10,3 Hz), 4,48-4,54 (1H, m), 5,74 (1H, brs), 6,19 (1H, brs), 6,39-6,44 (2H, brs), 6,55 (1H, brs), 6,60 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,4 Hz).

(38e) 2-{3-[4-(Metoxycarbonil) fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de t-butilo

Dissolveu-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxi-

lato de *t*-butilo (117 mg, 0,272 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) em diclorometano (20 mL), e foram-lhe adicionados ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (100 mg, 0,556 mmol), acetato de cobre(II) (80 mg, 0,440 mmol), trietilamina (0,20 mL, 1,435 mmol) e crivos moleculares 4A (100 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 dias sob atmosfera de azoto. O depósito desta solução reaccional foi filtrado através de Celite. Estas águas mães foram retiradas por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 15%-25%) para produzir o composto desejado (70 mg, rendimento 46%) na forma de um óleo amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (12H, m), 3,40 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,90 (3H, s), 4,48-4,58 (1H, m), 6,25 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,58 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,63 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 2,4, 1,2 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,4, 1,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,80 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,00 (2H, d, J = 9,0 Hz).

(38f) 4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoato de metilo

Dissolveu-se 2-{3-[4-(metoxicarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (70 mg, 0,124 mmol) sintetizado no Exemplo (38e) em diclorometano (1,0 mL).

Foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético (2,0 mL) gota a gota com agitação sob atmosfera de azoto, e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, seguido de diluição com acetato de etilo (30 mL), foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio.

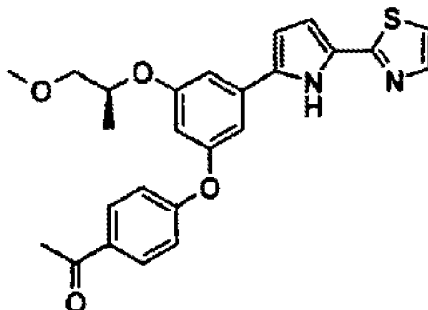
O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-50%) para produzir o composto desejado (65 mg, rendimento ~100%) na forma de um líquido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 3,91 (3H, s), 4,60-4,70 (1H, m), 6,56-6,59 (2H, m), 6,86 (1H, brs), 6,93 (1H, brs), 7,05 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 (1H, brs), 7,70 (1H, brs), 8,02 (2H, d, J = 9,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 465,19025 (M+H)⁺.

(Exemplo 39)

1-(4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanona



(39a) 2-{3-(4-Acetilfenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxilfenil]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo

Dissolveu-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxilfenil]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (92 mg, 0,214 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados ácido 4-acetilfenilborónico (70 mg, 0,427 mmol), acetato de cobre(II) (60 mg, 0,330 mmol), trietilamina (0,15 mL, 1,08 mmol) e crivos moleculares 4A (90 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 dia sob atmosfera de azoto. O depósito desta solução reaccional foi filtrado através de Celite. Estas águas mães foram retiradas por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 15%-25%) para produzir o composto desejado (73 mg, rendimento 62%) na forma de um óleo amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (12H, m), 2,57 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,57 (1H,

dd, $J = 10,2, 5,9$ Hz), 4,53-4,54 (1H, m), 6,26 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 6,63 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 6,71 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,85 (1H, dd, $J = 2,2, 1,4$ Hz), 7,06 (2H, dt, $J = 9,4, 2,4$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,94 (2H, dt, $J = 9,4, 2,4$ Hz).

(39b) 1-(4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanona

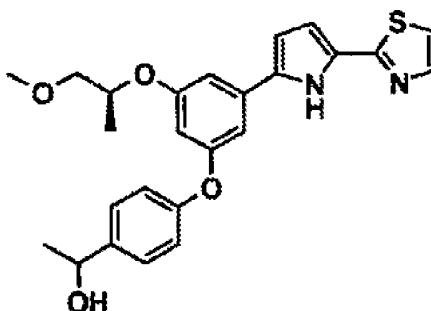
Dissolveu-se 2-{3-(4-acetilfenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (73 mg, 0,133 mmol) sintetizado no Exemplo (39a) em diclorometano (1,0 mL). Foi adicionado ácido trifluoroacético (2,0 mL) gota a gota com agitação sob atmosfera de azoto, e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 2,5 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-40%) para produzir o composto desejado (56 mg, rendimento 94%) na forma de um líquido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,59 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, $J = 10,3, 3,9$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J = 10,3, 5,9$ Hz), 4,61-4,68 (1H, m), 6,54-6,59 (2H, m), 6,82 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,91 (1H, s), 7,06-7,11 (3H, br m), 7,18-7,20 (1H, br m), 7,68-7,70 (1H, br m), 7,96 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,51 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 449,15388 (M+H)⁺.

(Exemplo 40)

1-(4-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanol



Dissolveu-se 1-(4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)etanol (30 mg, 0,067 mmol) sintetizado no Exemplo (39b) num solvente misto de tetra-hidrofurano (3,0 mL) e metanol (1,0 mL), e foi-lhe adicionado boro-hidreto de sódio (10 mg, 0,264 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional, foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 40%-60%) para produzir o composto desejado

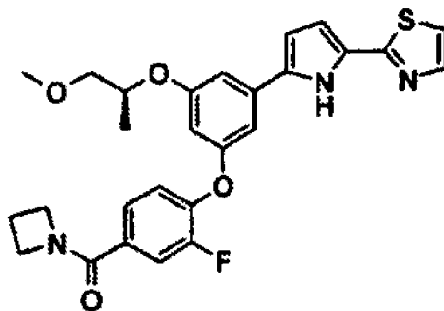
(27,5 mg, rendimento 91%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,53 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 9,4, 5,1 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,52-4,59 (1H, m), 4,92 (1H, q, J = 6,3 Hz), 6,47-6,52 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 2,7 Hz), 6,92 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,1 Hz), 9,72 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 451,16915 (M+H)⁺.

(Exemplo 41)

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole



(41a) 1-(3,4-Di-fluorobenzoil)azetidina

Dissolveu-se ácido 3,4-di-fluorobenzóico (3,00 g, 19,0 mmol), disponível comercialmente, em diclorometano (50 mL), e foi-lhe adicionada N,N-dimetilformamida (0,10 mL), seguido da adição gota a gota de cloreto de oxalilo (1,98 mL, 22,8 mmol) e de agitação à temperatura ambiente de um

dia para o outro sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (100 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de azetidina (2,27 g, 24,2 mmol) e trietilamina (6,60 mL, 47,4 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4,5 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionado ácido clorídrico a 0,5 N (100 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 40%-50%) para produzir o composto desejado (600 mg, rendimento 16%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,37 (2H, m), 4,23 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,32 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,20 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,50 (1H, m).

(41b) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metilettoxilfenil]-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole

Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metilettoxilfenil]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo (70 mg, 0,163 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 1-(3,4-difluorobenzoil)azetidina (68 mg, 0,345 mmol) sintetizada no Exemplo (41a) em dimetilsulfóxido (3,0

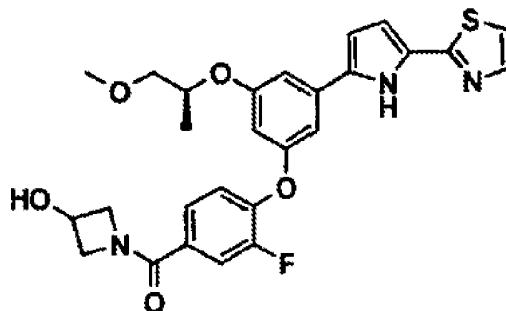
mL), e foi-lhes adicionado hidreto de sódio (a 60%, 25 mg, 0,63 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 5 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionado ácido clorídrico a 2 N (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-80%) para produzir o composto desejado (54 mg, rendimento 65%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,38 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,3, 10,2 Hz), 4,20-4,26 (2H, brs), 4,33-4,40 (2H, brs), 4,57 (1H, m), 6,49-6,52 (2H, m), 6,71 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz), 7,07 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,40 (1H, ddd, J = 1,2, 2,4, 8,6 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 2,0, 11,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,62 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 508,17094 (M+H)⁺.

(Exemplo 42)

1-(3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoil)azetidín-3-ol



(42a) 1-(3,4-difluorobenzoyl)-3-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)azetidina

Dissolveu-se ácido 3,4-difluorobenzóico (1,00 g, 6,33 mmol) disponível comercialmente em metanol (10 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de 3-hidroxi-azetidina (830 mg, 7,58 mmol), cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio n hidratado (2,10 g, 7,59 mmol) e N-metilmorfolina (0,85 mL, 2,83 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2,5 horas sob atmosfera de azoto. Os insolúveis foram removidos por filtração através de Celite, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-70%).

O composto resultante foi dissolvido em dicloro-metano (20 mL), e foram-lhe adicionados 3,4-di-hidro-2H-pirano (1,00 mL, 11,1 mmol) e *p*-toluenossulfonato de piridínio (250 mg, 0,99 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada trietilamina

(0,5 mL), o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 35%-50%) para produzir o composto desejado (2,24 g, rendimento ~100%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,48-1,65 (4H, br m), 1,68-1,89 (2H, br m), 3,46-3,55 (2H, br m), 3,83-3,88 (2H, br m), 4,02-4,47 (2H, br m), 4,55-4,66 (2H, br m), 7,18-7,21 (1H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m).

(42b) 2-(5-{3-(2-Fluoro-4-{[3-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)azetidin-1-il]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole

Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (150 mg, 0,348 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 1-(3,4-difluorobenzoil)-3-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)azetidina (220 mg, 0,740 mmol) sintetizada no Exemplo (42a) em dimetilsulfóxido (5,0 mL), e foi-lhe adicionado hidreto de sódio (a 60%, 70 mg, 1,75 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (30 mL). Subsequentemente, a secagem foi levada a cabo sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob

pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 65%-85%) para produzir o composto desejado (158 mg, rendimento 75%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,48-1,90 (6H, m), 3,41 (3H, s), 3,46-3,55 (2H, m), 3,50 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 3,80-3,89 (2H, m), 4,40-4,64 (4H, m), 6,51-6,52 (2H, m), 6,72 (1H, dd, J = 3,5, 2,7 Hz), 6,82 (1H, br s), 6,94 (1H, br s), 7,06 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,34-7,44 (1H, m), 7,52 (1H, dd, J = 10,0, 5,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,1 Hz), 9,52 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 608,22267 (M+H)⁺.

(42c) 1-(3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoil)-azetidin-3-ol

Dissolveu-se 2-(5-{3-(2-fluoro-4-{[3-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxi)azetidin-1-il]carbonil}fenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole (110 mg, 0,181 mmol) sintetizado no Exemplo (42b) em metanol (10 mL), e foi-lhe adicionado ácido 10-canforossulfônico (20 mg, 0,086 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada trietilamina (0,1 mL), e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por

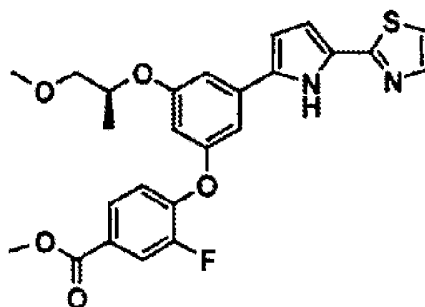
cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 90%-100%) para produzir o composto desejado (62 mg, rendimento 65%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,28 (1H, br s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 10,4, 4,1 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,08 (1H, br s), 4,23 (1H, br s), 4,45-4,58 (2H, m), 4,52-4,60 (1H, m), 4,71-4,80 (2H, m), 6,50-6,53 (2H, m), 6,73 (1H, dd, J = 3,5, 2,7 Hz), 6,83 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,95-6,97 (1H, m), 7,06 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 3,1 Hz), 9,61 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 524,16841 (M+H)⁺.

(Exemplo 43)

3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoato de metilo



Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo (485 mg, 1,127 mmol) sintetizado no Exem-

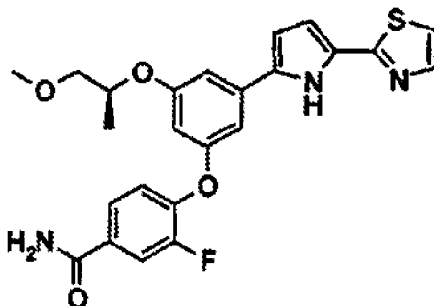
plo (38d) e 3,4-difluorobenzoato de metilo (540 mg, 3,137 mmol) disponível comercialmente em dimetilsulfóxido (10 mL), e foi-lhes adicionado hidreto de sódio (a 60%, 180 mg, 4,50 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 2,5 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-30%) para produzir o composto desejado (97 mg, rendimento 18%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,39 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,91 (3H, s), 4,51-4,59 (1H, m), 6,49-6,52 (2H, m), 6,71 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,82-6,85 (1H, br m), 6,98 (1H, br s), 7,05 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 11,1, 2,2 Hz), 9,78-9,87 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 483,13782 (M+H)⁺.

(Exemplo 44)

3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzamida



(44a) Ácido 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}ben-zóico

Dissolveu-se 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoato de metilo (611 mg, 1,42 mmol) sintetizado no Exemplo 43 em metanol (18 mL), e foram-lhe adicionados água (3 mL) e hidróxido de lítio mono-hidratado (298 mg, 7,10 mmol), seguido de agitação a 60 °C durante 4 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada água (50 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (40 mL), seguida de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-75%) para produzir o composto desejado (519 mg, rendimento 88%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,38 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,45 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,60-4,67 (1H, m), 6,63 (1H, dd,

$J = 3,9, 2,7$ Hz), 6,74 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 3,9, 2,3$ Hz), 6,99 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,16-7,14 (2H, m), 7,41 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,55 (1H, dt, $J = 8,6, 1,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,72 (1H, dd, $J = 10,6, 2,0$ Hz), 11,85 (1H, s).

(44b) 3-Fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}benzamida

Dissolveu-se ácido 3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}benzóico (40,0 mg, 0,163 mmol) sintetizado no Exemplo (44a) em diclorometano (5 mL), e foram-lhe adicionados uma solução aquosa de amoníaco a 28% (0,50 mL), WSCI·HCl (19,6 mg, 0,102 mmol) e HOBt·H₂O (13,1 mg, 0,086 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 7 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-75%) para produzir o composto desejado (11,3 mg, rendimento 28%) na forma de um sólido branco.

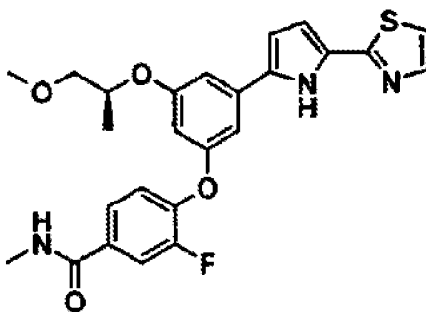
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, $J = 10,3, 5,4$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J = 10,3, 5,9$ Hz), 4,54-4,61 (1H, m), 6,51-6,54 (2H, m),

6,73 (1H, dd, $J = 3,4, 2,4$ Hz), 6,84 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,09 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,67-7,73 (2H, m), 9,60 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 468,13800 ($M+H$)⁺.

(Exemplo 45)

3-Fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-*N*-metilbenzamida



Dissolveu-se ácido 3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}benzóico (40,0 mg, 0,163 mmol) sintetizado no Exemplo (44a) em tetra-hidrofurano (5 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de metilamina (17,3 mg, 0,256 mmol), HATU (64,5 mg, 0,170 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (89 μ L, 0,51 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (15 mL), seguido de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob

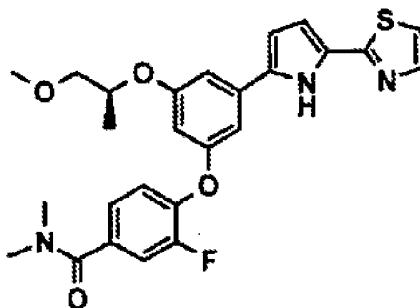
pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-55%) para produzir o composto desejado (41 mg, rendimento ~100%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,03 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,2, 6,3 Hz), 4,52-4,60 (1H, m), 6,49-6,53 (2H, m), 6,72 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,79 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,08 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 10,9, 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,9 Hz), 9,48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 482,15436 (M+H)⁺.

(Exemplo 46)

3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N,N-dimetilbenzamida



Dissolveu-se ácido 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]feno-

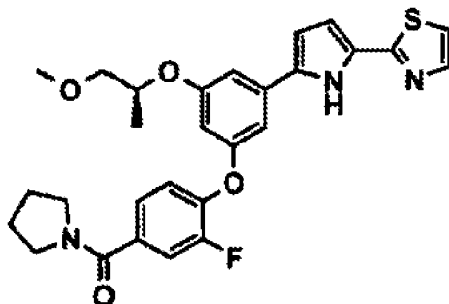
xi}benzóico (40,0 mg, 0,163 mmol) sintetizado no Exemplo (44a) em tetra-hidrofurano (5 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de dimetilamina (20,1 mg, 0,246 mmol), HATU (64,5 mg, 0,170 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (89 µL, 0,51 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (15 mL), seguida de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-75%) para produzir o composto desejado (45 mg, rendimento 99%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,02-3,14 (6H, br m), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,52-4,61 (1H, m), 6,49-6,54 (2H, m), 6,73 (1H, dd, J = 3,7, 1,9 Hz), 6,85 (1H, t, J = 1,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,08 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 10,8, 1,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,1 Hz), 9,65 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 496,17025 (M+H)⁺.

(Exemplo 47)

2-(5-{3-[2-Fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole



Dissolveu-se ácido 3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]feno-xi}benzóico (40,0 mg, 0,085 mmol) sintetizado no Exemplo (44a) em tetra-hidrofurano (5 mL), e foram-lhe adicionados pirrolidina (21 µL, 0,26 mmol), HATU (64,9 mg, 0,171 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (89 µL, 0,51 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 20 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (15 mL), seguida de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-75%) para produzir o composto desejado (32 mg, rendimento 72%) na forma de um sólido branco.

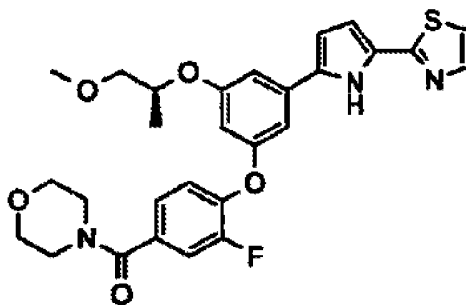
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,84-1,98 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,41-3,49 (3H, m), 3,55 (1H, dd, *J* = 10,2, 5,9 Hz), 3,61 (2H, t, *J* = 6,8 Hz), 4,48-4,56 (1H, m), 6,46-6,49 (2H, m), 6,68 (1H, dd, *J* = 3,9, 2,7 Hz), 6,78 (1H, t, *J* = 1,8 Hz), 6,89 (1H, t, *J* = 2,0 Hz), 7,04 (1H, t, *J* = 8,2 Hz), 7,13 (1H, d,

$J = 3,1$ Hz), 7,25-7,29 (1H, m), 7,38 (1H, dd, $J = 10,9$, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 9,51 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 522,18695 ($M+H$)⁺.

(Exemplo 48)

4-(3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzoil)morfolina



Dissolveu-se ácido 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzóico (49,0 mg, 0,105 mmol) sintetizado no Exemplo (44a) em tetra-hidrofurano (5 mL), e foram-lhe adicionados morfolina (22 μ L, 0,26 mmol), HATU (64,5 mg, 0,170 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (89 μ L, 0,51 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (15 mL), seguida de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de

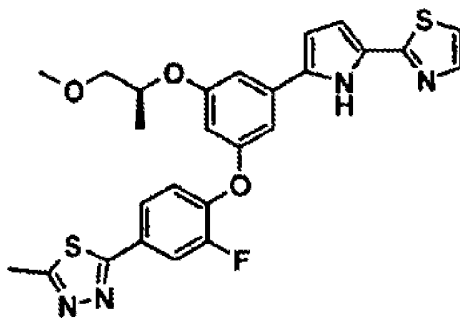
etilo/hexano = 0%-75%) para produzir o composto desejado (39 mg, rendimento 70%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,72 (8H, br s), 4,52-4,61 (1H, m), 6,49-6,54 (2H, m), 6,72 (1H, dd, J = 3,7, 2,5 Hz), 6,82 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,93 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,09 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,16-7,19 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 10,6, 2,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 3,1 Hz), 9,45 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 538,18048 (M+H)⁺.

(Exemplo 49)

2-(3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazole



(49a) N'-Acetil-3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}benzo-hidrazida

Dissolveu-se ácido 3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]feno-

xi}benzóico (84 mg, 0,179 mmol) sintetizado no Exemplo (44a) em diclorometano (5,0 mL), e foram-lhe adicionados aceto-hidrazida (40 mg, 0,540 mmol), HATU (200 mg, 0,526 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (0,15 mL, 0,861 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo) para produzir o composto desejado (110 mg, rendimento -100%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,44 (3/2H, d, J = 6,3 Hz), 1,49 (3/2H, d, J = 6,3 Hz), 2,05 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 10,8, 4,1 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 10,0, 6,1 Hz), 4,58-4,69 (1H, m), 6,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,73 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,12 (1H, br s), 7,16 (1H, br s), 7,29 (1H, br s), 7,34 (1H, br s), 7,37 (1H, br s), 7,45 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (1H, br s), 11,51 (1H, br s), 11,79 (1H, br s), 12,56 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 547,14358 (M+Na)+.

(49b) 2-(3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)-5-metil-1,3,4-tiadiazole

Dissolveu-se N'-acetil-3-fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-fenoxi}benzo-hidrazida (40 mg, 0,076 mmol) sintetizada no Exemplo (49a) num solvente misto de tolueno (4,0 mL) e acetonitrilo (2,0 mL), e foram-lhe adicionados 2,4-dissul-

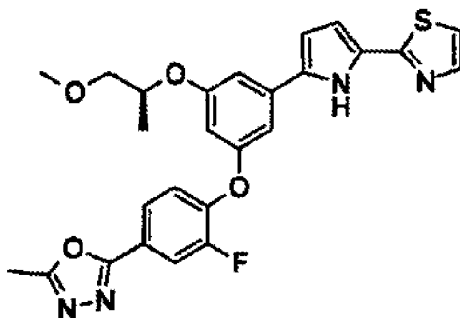
fureto de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (45 mg, 0,111 mmol) e piridina (0,03 mL, 0,372 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 4 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-80%) para produzir o composto desejado (28 mg, rendimento 70%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,83 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,3, 4,4 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,3, 5,9 Hz), 4,57-4,63 (1H, m), 6,54-6,54 (2H, m), 6,77 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,14-7,17 (2H, m), 7,64 (1H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 11,2, 2,0 Hz), 10,01 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 523,12785 (M+H)⁺.

(Exemplo 50)

2-(3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazole



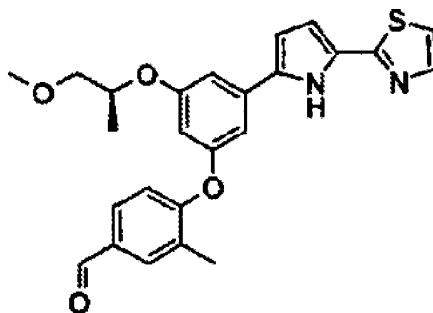
Dissolveu-se N'-acetil-3-fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]-fenoxi}benzo-hidrazida (45 mg, 0,086 mmol) sintetizada no Exemplo (49a) em acetonitrilo (3,0 mL), e foram-lhe adicionados hidróxido de (metoxicarboni-sulfamoil)triethylamónio (50 mg, 0,210 mmol) e trietilamina (0,05 mL, 0,359 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 1 dia sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 80%-100%) para produzir o composto desejado (26 mg, rendimento 60%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,63 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,54-4,62 (1H, m), 6,50-6,55 (2H, m), 6,72 (1H, dd, J = 3,5, 2,0 Hz), 6,86 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,12-7,19 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 10,8, 1,4 Hz), 9,94 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 507,14909 (M+H)⁺.

(Exemplo 51)

4-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilbenzaldeído



Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxyl]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo (150 mg, 0,348 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 4-fluoro-3-metilbenzaldeído (0,14 mL, 1,148 mmol) disponível comercialmente em dimetilsulfóxido (5,0 mL), e foi-lhe adicionado hidreto de sódio (a 60%, 40 mg, 1,00 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 4 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 25%-30%) para produzir o composto desejado (84 mg, rendimento 54%) na forma de um sólido amarelo.

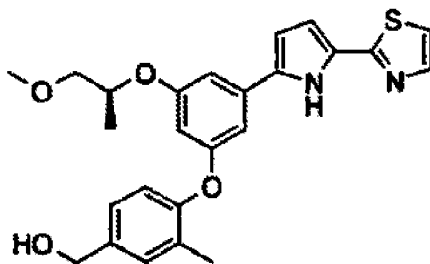
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 2,39 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,50 (1H, dd, *J* = 10,2, 3,9 Hz), 3,60 (1H, dd, *J* = 10,4, 6,1 Hz), 4,55-4,64 (1H, m), 6,50

(1H, t, J = 2,2 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 3,7, 2,9 Hz), 6,74 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,83 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,00-7,02 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,90 (1H, br s), 9,92 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 449,15343 (M+H)⁺.

(Exemplo 52)

(4-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilfenil)metanol



Dissolveu-se 4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilbenzal-deído (32 mg, 0,071 mmol) sintetizado no Exemplo 51 em metanol (3,0 mL), e foi-lhe adicionado boro-hidreto de sódio (5 mg, 0,132 mmol), seguido de agitação a 0 °C durante 4 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi levada à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato

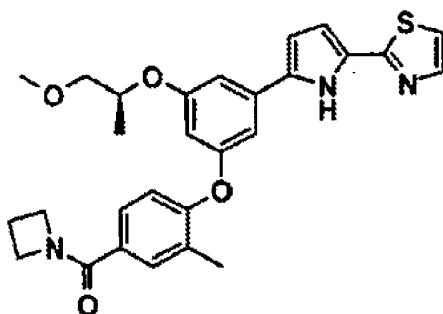
de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-75%) para produzir o composto desejado (26 mg, rendimento 81%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,26 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,51-4,60 (1H, m), 4,67 (2H, br s), 6,40 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 3,5, 2,7 Hz), 6,70-6,72 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 3,5, 1,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 3,5 Hz), 9,72 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 451,16757 (M+H)⁺.

(Exemplo 53)

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-metilfenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole



(53a) Ácido 4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilbenzóico

Dissolveu-se 4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilbenzal-deído (50 mg, 0,11 mmol) sintetizado no Exemplo 51 num solvente misto de *t*-butanol (5,0 mL) e água (2,0 mL), e foram-lhe adicionados 2-metil-2-butenol (0,15 mL, 1,42 mmol) e di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado (80 mg, 0,51 mmol), seguido da adição lenta de cloreto de sódio (25 mg, 0,28 mmol) a 0 °C e de agitação a 0 °C durante 2 horas sob atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa de hidrogeno-sulfureto de sódio (5 mL) a 0 °C, e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 10 minutos. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa de hidrogeno-sulfureto de sódio (15 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (58 mg, rendimento ~100%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,33 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 10,6, 4,3 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,62-4,71 (1H, m), 6,54-6,57 (2H, m), 6,85-6,87 (2H, m), 7,08-7,16 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,64 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,87 (1H, s).

(53b) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-metil-fenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-1,3-tiazole

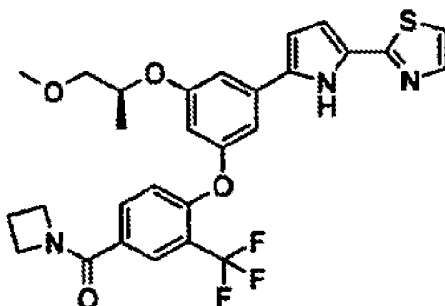
Dissolveram-se ácido 4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilbenzóico (58 mg, 0,125 mmol) sintetizado no Exemplo (53a) e cloridrato de azetidina (29 mg, 0,310 mmol) em diclorometano (10,0 mL), e foram-lhe adicionados HATU (95 mg, 0,250 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,15 mL, 0,861 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 75%-90%) para produzir o composto desejado (58 mg, rendimento 92%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 2,30 (3H, s), 2,31-2,39 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,49 (1H, dd, *J* = 10,4, 4,1 Hz), 3,59 (1H, dd, *J* = 10,2, 5,9 Hz), 4,22-4,25 (2H, br m), 4,33-4,36 (2H, br m), 4,52-4,60 (1H, m), 6,43 (1H, t, *J* = 2,3 Hz), 6,50 (1H, dd, *J* = 3,7, 2,9 Hz), 6,72 (1H, dd, *J* = 3,9, 2,3 Hz), 6,76 (1H, t, *J* = 1,8 Hz), 6,90 (1H, s), 6,92-6,93 (1H, m), 7,16 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 7,42 (1H, dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,67 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 9,73 (1H, br s).

MS (ESI) *m/z*: 504,19979 (M+H)⁺.

(Exemplo 54)

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxilfenil]-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole



(54a) 1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]azetidina

Dissolveu-se ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzóico (230 mg, 1,10 mmol) disponível comercialmente em diclorometano (50 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de azetidina (120 mg, 1,28 mmol), HATU (550 mg, 1,45 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (0,50 mL, 2,87 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionado ácido clorídrico a 0,5 N (100 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de

etilo/hexano = 60%-80%) para produzir o composto desejado (211 mg, rendimento 78%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,35-2,43 (2H, m), 4,25 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,83-7,87 (1H, m), 7,93 (1H, dd, J = 6,6, 2,0 Hz).

(54b) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole

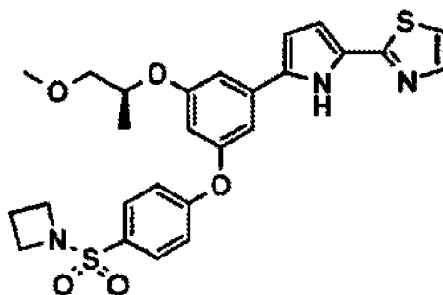
Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo (119 mg, 0,276 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]azetidina (145 mg, 0,587 mmol) sintetizada no Exemplo (54a) em dimetilsulfóxido (8,0 mL), e foi-lhes adicionado hidreto de sódio (a 60%, 39 mg, 0,97 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 45%-60%) para produzir o composto desejado (105 mg, rendimento 68%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,34-2,42 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,25 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,36 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,56-4,60 (1H, m), 6,54-6,55 (2H, m), 6,73 (1H, dd, J = 3,7, 2,5 Hz), 6,87 (1H, t, J = 1,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,73 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 558,16727 (M+H)⁺.

(Exemplo 55)

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilsulfonil) fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole



(55a) 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]azetidina

Suspendeu-se cloreto de 4-fluorofenilsulfonilo (225 mg, 1,15 mmol) disponível comercialmente em água (8 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de azetidina (90,0 mg, 0,96 mmol) e carbonato de potássio (293 mg, 2,12 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente

durante 16 horas. À solução reaccional foi adicionada água (15 mL), seguido de extracção com éter dietílico (15 mL), e a lavagem foi levada a cabo com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), seguido de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, seguido de secagem a vácuo, para produzir o composto desejado (170 mg, rendimento 82%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,10-2,17 (2H, m), 3,82 (4H, t, J = 7,8 Hz), 7,28-7,30 (2H, m), 7,88-7,92 (2H, m).

(55b) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilsulfonil)fenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole

Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (60,0 mg, 0,139 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]azetidina (60,0 mg, 0,279 mmol) sintetizada no Exemplo (55a) em N-metilpirrolidona (5,0 mL), e foi-lhes adicionado hidreto de sódio (a 60%, 24 mg, 0,60 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 6 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão redu-

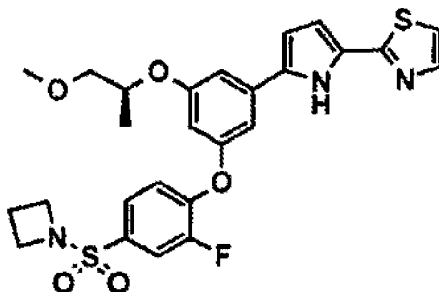
zida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-35%) para produzir o composto desejado (42 mg, rendimento 57%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,12-2,18 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,54 (1H, dd, J = 10,3, 4,4 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 10,0, 6,1 Hz), 3,83 (4H, t, J = 7,6 Hz), 4,59-4,65 (1H, m), 6,57 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,60 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,76 (1H, t, J = 3,7 Hz), 6,92 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,76 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 526,14773 (M+H)⁺.

(Exemplo 56)

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilsulfonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole



(56a) 1-[(3,4-Difluorofenil)sulfonil]azetidina

Dissolveu-se cloreto de 3,4-difluorofenilsulfo-

nilo (117 μ L, 0,87 mmol) em diclorometano (5 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de azetidina (68 mg, 0,73 mmol) e trietilamina (203 μ L, 1,45 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. À solução reaccional foi adicionada água (15 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (15 mL). A lavagem foi levada a cabo com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), seguida de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-50%) para produzir o composto desejado (132 mg, rendimento 78%) na forma de um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,10-2,18 (2H, m), 3,82 (4H, t, J = 7,6 Hz), 7,35-7,41 (1H, m), 7,66-7,62 (1H, m), 7,72-7,68 (1H, m).

(56b) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilsulfonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-1,3-tiazole

Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (65,0 mg, 0,151 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 1-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]azetidina (42,3 mg, 0,181 mmol) sintetizada no Exemplo (56a) em N-metilpirrolidona (5,0 mL), e foi-lhes adicionado hidreto de sódio (a 55%, 20 mg, 0,45 mmol), seguido de agitação a

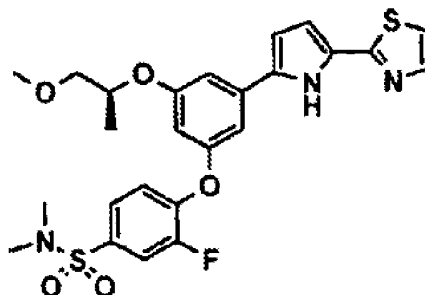
100 °C durante 4 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado duas vezes por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-35%) para produzir o composto desejado (35,6 mg, rendimento 43%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,11-2,20 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,4, 4,1 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 3,84 (4H, t, J = 7,6 Hz), 4,55-4,63 (1H, m), 6,53-6,56 (2H, m), 6,73 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,89 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,03 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,14 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,67-7,71 (2H, m), 9,79 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 544,13720 (M+H)⁺.

(Exemplo 57)

3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N,N-dimetilbenzeno-sulfonamida



(57a) 3,4-Difluoro-N,N-dimetilbenzeno-sulfonamida

Dissolveu-se cloreto de 3,4-difluorofenilsulfoni-
lo (117 μ L, 0,87 mmol) disponível comercialmente em
diclorometano (5 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de
dimetilamina (59 mg, 0,73 mmol) e trietilamina (203 μ L,
1,45 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente
durante 2 horas. À solução reaccional foi adicionada água
(15 mL), seguido da extracção duas vezes com diclorometano
(15 mL), e a lavagem foi levada a cabo com uma solução
aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), seguido de
secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por
destilação sob pressão reduzida, seguido de secagem a
vácuo, para produzir o composto desejado (41,0 mg,
rendimento 26%) na forma de um óleo incolor.

RMN- ^{1} H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,74 (6H, s), 7,32-7,38 (1H, m),
7,59-7,55 (1H, m), 7,61-7,66 (1H, m).

**(57b) 3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-
5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N,N-dimetil-
benzeno-sulfonamida**

Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-

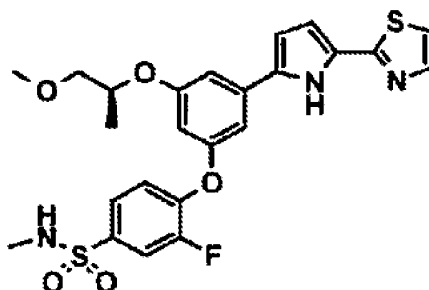
metiletoxil]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo (65,0 mg, 0,151 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 3,4-difluoro-*N,N*-dimetilbenzeno-sulfonamida (40,1 mg, 0,181 mmol) sintetizado no Exemplo (57a) em *N*-metilpirrolidona (5,0 mL), e foi-lhes adicionado hidreto de sódio (a 55%, 20 mg, 0,45 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 4 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-35%) para produzir o composto desejado (31,0 mg, rendimento 39%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 2,76 (6H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, *J* = 10,4, 4,1 Hz), 3,60 (1H, dd, *J* = 10,4, 6,1 Hz), 4,55-4,62 (1H, m), 6,53-6,55 (2H, m), 6,73 (1H, dd, *J* = 3,7, 2,5 Hz), 6,87 (1H, t, *J* = 1,8 Hz), 7,02 (1H, t, *J* = 1,8 Hz), 7,12 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 7,52-7,49 (1H, m), 7,63 (1H, dd, *J* = 9,8, 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 9,79 (1H, s).

MS (ESI) *m/z*: 532,13886 (M+H)+.

(Exemplo 58)

3-Fluoro-4-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-*N*-metilbenzeno-sulfonamida

(58a) 3,4-Difluoro-*N*-metilbenzeno-sulfonamida

Dissolveu-se cloreto de 3,4-difluorofenilsulfonilo (117 μ L, 0,87 mmol) em diclorometano (5 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de metilamina (49 mg, 0,73 mmol) e trietilamina (203 μ L, 1,45 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. À solução reaccional foi adicionada água (15 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (15 mL), e a lavagem foi levada a cabo com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), seguido de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, seguido de secagem a vácuo, para produzir o composto desejado (44,7 mg, rendimento 30%) na forma de um óleo incolor.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,70 (3H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,43 (1H, br s), 7,36-7,30 (1H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 7,69-7,74 (1H, m).

(58b) 3-Fluoro-4-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-N-metilbenzeno-sulfonamida

Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (60,0 mg, 0,139 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 3,4-difluoro-N-metilbenzeno-sulfonamida (47,4 mg, 0,229 mmol) sintetizado no Exemplo (58a) em N,N-dimetilformamida (5,0 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (77,0 mg, 0,557 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 19 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-25%) para produzir o composto desejado (21,1 mg, rendimento 30%) na forma de um sólido branco.

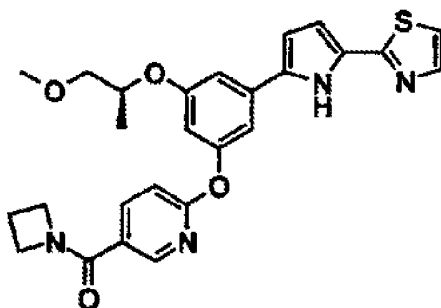
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (4H, d, J = 5,9 Hz), 2,69 (3H, d, J = 5,4 Hz), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,3, 4,4 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,3, 5,9 Hz), 4,55-4,61 (1H, m), 5,22 (1H, s), 6,55 (2H, dt, J = 8,3, 2,7 Hz), 6,74 (1H, t, J = 2,9 Hz), 6,89 (1H, s), 7,01 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,12 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,16-7,18 (1H, m), 7,56-7,61 (2H,

m), 7,69 (1H, d, J = 9,8 Hz), 9,96 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 518,12006 (M+H)⁺.

(Exemplo 59)

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-piridina



(59a) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-cloropiridina

Dissolveu-se ácido 6-cloronicotínico (160 mg, 1,01 mmol) disponível comercialmente em diclorometano (5 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de azetidina (130 mg, 1,39 mmol), HATU (420 mg, 1,10 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,50 mL, 2,87 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 40%-50%) para produzir o composto desejado (210 mg, rendimento ~100%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,40 (2H, m), 4,25 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,35 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 0,8, 8,6 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 0,8, 2,4 Hz).

(59b) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina

Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (84 mg, 0,195 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-cloropiridina (110 mg, 0,559 mmol) sintetizada no Exemplo (59a) em dimetilsulfóxido (3,0 mL), e foi-lhes adicionado hidreto de sódio (a 60%, 30 mg, 0,75 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionado ácido clorídrico a 2 N (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 75%-90%) para produzir o composto desejado (56 mg, rendimento 59%) na forma de um sólido amarelo.

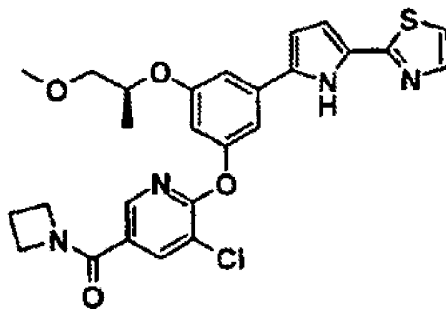
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,38

(2H, m), 3,42 (3H, s), 3,50 (1H, dd, $J = 4,3, 10,2$ Hz), 3,60 (1H, dd, $J = 5,9, 10,2$ Hz), 4,24 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 4,36 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,57 (1H, m), 6,54 (1H, dd, $J = 2,7, 3,9$ Hz), 6,64 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 6,73 (1H, dd, $J = 2,4, 3,9$ Hz), 6,97 (2H, m), 7,07 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 2,7, 8,6$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,85 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 491,17450 ($M+H$)⁺.

(Exemplo 60)

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}piridina



(60a) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,3-dicloropiridina

Dissolveu-se ácido 5,6-dicloronicotínico (200 mg, 1,04 mmol) em diclorometano (5,0 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de azetidina (125 mg, 1,34 mmol), HATU (440 mg, 1,16 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (0,45 mL, 2,58 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente

durante 5 horas sob atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionado ácido clorídrico a 0,5 N (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-80%) para produzir o composto desejado (162 mg, rendimento 67%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,38-2,46 (2H, m), 4,25 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,37 (2H, t, J = 7,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,3 Hz).

(60b) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina

Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (70 mg, 0,163 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,3-dicloropiridina (75 mg, 0,325 mmol) sintetizada no Exemplo (60a) em dimetilsulfóxido (5,0 mL), e foi-lhes adicionado hidreto de sódio (a 60%, 30 mg, 0,75 mmol), e a agitação foi levada a cabo a 100 °C durante 3,5 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo

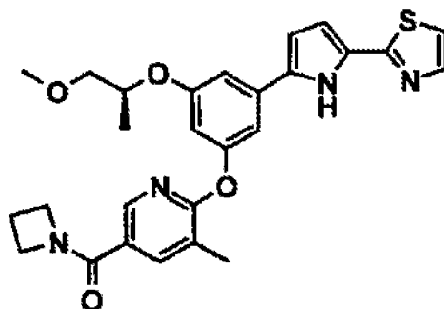
com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 85%-100%) para produzir o composto desejado (58 mg, rendimento 68%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, J = 5,9 Hz), 2,34-2,42 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,6, 4,7 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 10,4, 5,7 Hz), 4,21-4,27 (2H, m), 4,34-4,37 (2H, m), 4,56-4,59 (1H, m), 6,54 (1H, t, J = 2,9 Hz), 6,66 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,72 (1H, t, J = 2,9 Hz), 6,96 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 3,3, 0,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 3,3, 0,6 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 2,0, 0,8 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 1,8, 1,0 Hz), 9,57 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 525,13929 (M+H)⁺.

(Exemplo 61)

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilpiridina



(61a) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-cloro-3-metilpiridina

Dissolveu-se ácido 6-cloro-5-metilnicotínico (200 mg, 1,29 mmol) em diclorometano (7,0 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de azetidina (160 mg, 1,71 mmol), HATU (1000 mg, 2,63 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (0,69 mL, 3,96 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. Foi-lhes adicionado ácido clorídrico a 0,5 N (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-75%) para produzir o composto desejado (160 mg, rendimento 64%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,32 (3H, s), 2,36-2,42 (2H, m), 4,24 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,35 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 9,3, 1,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(61b) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-3-metilpiridina

Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxi-

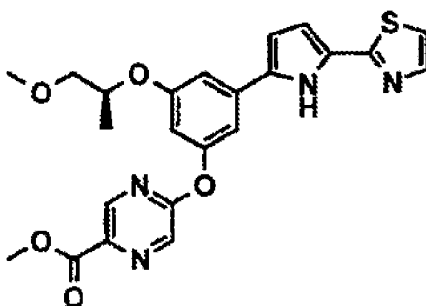
lato de *t*-butilo (59 mg, 0,137 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-cloro-3-metilpiridina (45 mg, 0,232 mmol) sintetizada no Exemplo (61a) em dimetilsulfóxido (3,0 mL), e foi-lhes adicionado hidreto de sódio (a 60%, 25 mg, 0,63 mmol), seguido de agitação a 80 °C durante 4,5 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-80%) para produzir o composto desejado (50 mg, rendimento 72%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,32-2,38 (2H, m), 2,40 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,23 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,34 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,56-4,58 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,63 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,92 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 3,9, 1,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,46 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 505,19091 (M+H)⁺.

(Exemplo 62)

5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}pirazino-2-carboxilato de metilo



(62a) 5-Hidroxipirazino-2-carboxilato de metilo

Dissolveu-se ácido 5-hidroxipirazino-2-carboxílico (1,00 g, 7,14 mmol) disponível comercialmente em metanol (5 mL), e foi-lhe adicionada uma solução a 4 N de ácido clorídrico/dioxano (25 mL), seguido de agitação a 60 °C durante 1,5 horas e de aquecimento até refluxo a 80 °C durante 2,5 horas. A solução reaccional foi trazida para a temperatura ambiente, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e foi adicionado acetato de etilo (20 mL) ao resíduo resultante para lhe permitir ficar em suspensão. O precipitado resultante foi removido por filtração, e lavado com acetato de etilo, secado de secagem por vácuo, para produzir o composto desejado (673 mg, rendimento 61%) na forma de um sólido laranja-acastanhado. RMN-¹H (CD₃OD 400 MHz): δ 3,31 (1H, s), 3,85 (3H, s), 8,00 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 1,2 Hz).

(62b) 5-Cloropirazino-2-carboxilato de metilo

Dissolveu-se 5-hidroxi-pirazino-2-carboxilato de metilo (673 mg, 4,37 mmol) sintetizado no Exemplo (62a) em oxicloreto de fósforo (6,1 mL), e foram-lhe adicionadas algumas gotas de N,N-dimetilformamida, seguido de aquecimento até refluxo durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi vertida sobre água gelada, e a extracção foi levada a cabo três vezes com clorofórmio (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL de cada), e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (611 mg, rendimento 81%) na forma de em sólido cinzento.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,05 (3H, s), 8,71 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,10 (1H, d, J = 1,2 Hz).

(62c) 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazino-2-carboxilato de metilo

Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (200 mg, 0,464 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 5-cloropirazino-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0,695 mmol) sintetizado no Exemplo (62b) em

N,N-dimetilformamida (10 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (257 mg, 1,86 mmol), seguido de agitação a 80 °C durante 7 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (40 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-50%). O sólido amarelo resultante foi dissolvido em diclorometano (2 mL), e foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético (4 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (40 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-50%) para produzir o composto desejado (164 mg, rendimento 93%) na forma de um sólido amarelo.

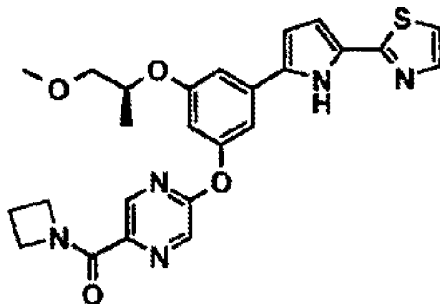
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,02 (3H, s), 4,56-4,63 (1H, m), 6,55

(1H, dd, $J = 3,9, 2,7$ Hz), 6,67 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,75 (1H, dd, $J = 3,9, 2,3$ Hz), 6,98 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,10 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,87 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 9,74 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 467 (M+H)⁺.

(Exemplo 63)

2-(Azetidin-1-ilcarbonil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazina



(63a) Ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazino-2-carboxílico

Dissolveu-se 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazino-2-carboxilato de metilo (423 mg, 0,907 mmol) sintetizado no Exemplo (62c) em metanol (10 mL), e foram-lhe adicionados água (2 mL) e hidróxido de lítio mono-hidratado (76,2 mg, 1,82 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 1 hora sob

atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada água (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (30 mL), seguido de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: diclorometano/metanol = 0%-10%) para produzir o composto desejado (269 mg, rendimento 66%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,38 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,44 (3H, s), 3,54 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,60-4,65 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,71 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 7,16-7,18 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (1H, s), 11,30 (1H, br s).

(63b) 2-(Azetidin-1-ilcarbonil)-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazina

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}pirazino-2-carboxílico (28,0 mg, 0,062 mmol) sintetizado no Exemplo (63a) em tetra-hidrofurano (3 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de azetidina (17,4 mg, 0,186 mmol), HATU (35,3 mg, 0,093 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (65 µL, 0,37 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 28 horas sob atmosfera de azoto. À solução

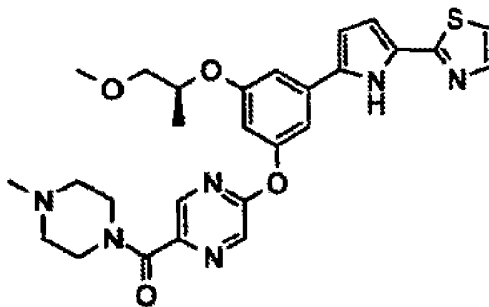
reaccional foi adicionada água (15 mL), e a extração foi levada a cabo com acetato de etilo (15 mL), seguido de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa (solvente de revelação: metanol/diclorometano = 15%) para produzir o composto desejado (29,1 mg, rendimento 96%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, J = 5,9 Hz), 2,35-2,41 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,3, 3,9 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,3, 5,9 Hz), 4,26 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,54-4,60 (1H, m), 4,69 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,54 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,65 (1H, s), 6,73 (1H, t, J = 2,9 Hz), 6,95 (1H, s), 7,06 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,31 (1H, s), 8,88 (1H, s), 9,69 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 492,16821 (M+H)⁺.

(Exemplo 64)

2-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina



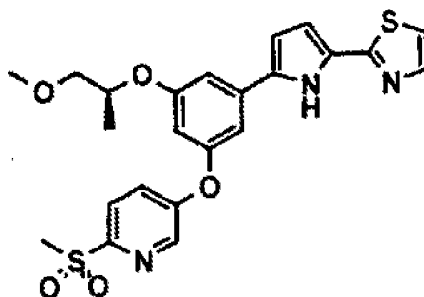
Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}pirazino-2-carboxílico (40,4 mg, 0,089 mmol) sintetizado no Exemplo (63a) em tetra-hidrofurano (5 mL), e foram-lhe adicionados 1-metilpiperazina (30 µL, 0,27 mmol), HATU (67,9 mg, 0,18 mmol) e *N,N*-di-isopropiletilamina (93 µL, 0,54 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 12 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada água (15 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (15 mL), seguido de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (47 mg, rendimento 98%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 2,37 (3H, s), 2,50 (2H, br s), 2,56 (2H, br s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, *J* = 10,2, 4,3 Hz), 3,61 (1H, dd, *J* = 10,4, 6,1 Hz), 3,75 (2H, br s), 3,85 (2H, br s), 4,54-4,62 (1H, m), 6,54 (1H, t, *J* = 3,3 Hz), 6,65 (1H, t, *J* = 2,0 Hz), 6,73 (1H, dd, *J* = 3,9, 2,3 Hz), 6,95 (1H, t, *J* = 1,8 Hz), 7,06 (1H, t, *J* = 1,8 Hz), 7,17 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 7,68 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 8,35 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 8,56 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 9,59 (1H, br s).

MS (ESI) *m/z*: 535,21022 (M+H)⁺.

(Exemplo 65)

5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonil)-piridina



(65a) 5-Bromo-2-(metiltio)piridina

Dissolveu-se 2,5-dibromo piridina (6,01 g, 25,4 mmol) disponível comercialmente em N,N-dimetilformamida (50 mL), e foi-lhe adicionado tiometóxido de sódio (2,20 g, 31,4 mmol), seguido de agitação a 0 °C durante 3,5 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi trazida para a temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (250 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (250 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 3%-5%) para produzir o composto desejado (4,90 g, rendimento 94%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,54 (3H, s), 7,08 (1H, d,

$J = 8,2 \text{ Hz}$), $7,58 \text{ (1H, dd, } J = 8,6, 2,3 \text{ Hz)}$, $8,49 \text{ (1H, d, } J = 2,0 \text{ Hz)}$.

(65b) 5-Fluoro-2-(metilsulfonil)piridina

Dissolveu-se 5-bromo-2-(metiltio)piridina (4,90 g, 24,0 mmol) sintetizada no Exemplo (65a) em tetra-hidro-furano (100 mL), e foi-lhe adicionado n-butil-lítio (solução a 1,57 mol/L em hexano, 17,0 mL, 26,7 mmol) gota a gota a $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de agitação a $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Dissolveu-se N-fluorobenzeno-sulfonimida (11,0 g, 34,9 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL), seguido da adição gota a gota à solução reaccional a $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$, e a agitação foi levada a cabo a $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi trazida para a temperatura ambiente, e a agitação foi levada a cabo durante 1,5 horas. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão ligeiramente reduzida.

O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (150 mL), e foi-lhe adicionado ácido m-cloropercbenzóico (a 65%, 16,5 g, 62,1 mmol) lentamente a $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de agitação a $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. Após remoção do material sólido por filtração

através de Celite, foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (100 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (400 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 3%-5%) para produzir o composto desejado (1,95 g, rendimento 46%) na forma de um sólido branco amarelado.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,24 (3H, s), 7,67 (1H, ddd, J = 9,9, 6,9, 1,9 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,6, 4,3 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,7 Hz).

(65c) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonyl)piridina

Dissolveram-se 2-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirrólo-1-carboxilato de *t*-butilo (70,0 mg, 0,16 mmol) sintetizado no Exemplo (38d) e 5-fluoro-2-(metilsulfonyl)piridina (35,0 mg, 0,20 mmol) sintetizada no Exemplo (65b) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL), e a agitação foi levada a cabo a 90 °C durante 3 dias sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada água (15 mL), seguido de extracção com acetato de etilo (30 mL), e a lavagem foi levada a cabo com uma solução aquosa saturada de cloreto de

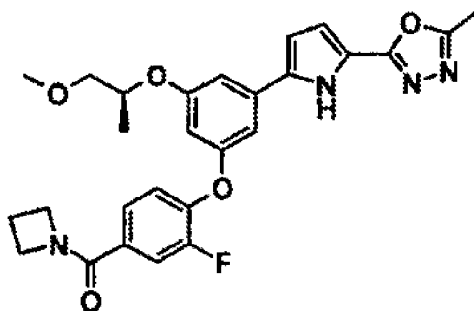
sódio (30 ml), seguido de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-40%) para produzir o composto desejado (28 mg, rendimento 35%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,4, 4,1 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 6,3 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 6,54-6,56 (2H, m), 6,73 (1H, dd, J = 3,7, 2,5 Hz), 6,86 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,04 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,62 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 486,11507 (M+H)⁺.

(Exemplo 66)

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxilfeni]-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazole



(66a) 2,5-Dibromo-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo

Dissolveu-se 1-pirrolocarboxilato de *t*-butilo (46,68 g, 279 mmol) disponível comercialmente em tetra-hidrofurano (500 mL), e arrefeceu-se até -78 °C. A isto, foi adicionada N-bromo-succinimida (100,48 g, 565 mmol) em pequenas porções ao longo de 1 hora. A temperatura da solução reaccional foi elevada naturalmente, e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 18 horas. A solução reaccional foi arrefecida até 0 °C seguido da adição de sulfito de sódio (36,43 g) e de agitação durante 30 minutos, e subsequentemente foi-lhe adicionado hexano (200 mL) para originar um precipitado, o qual foi removido por filtração através de Celite. O solvente do filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição:, acetato de etilo/hexano = 1%-5%) para produzir o composto desejado (52,69 g, rendimento 58%) na forma de um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,65 (9H, s), 6,25 (2H, s).

MS (EI) m/z: 323 (M⁺).

(66b) 5-Bromo-1*H*-pirrolo-1,2-dicarboxilato de 2-benzil 1-*t*-butilo

Dissolveu-se 2,5-dibromo-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo (10,98 g, 33,8 mmol) sintetizado no Exemplo

(66a) em éter dietílico (135 mL), e arrefeceu-se até -78 °C. Adicionou-se *n*-butil-lítio (solução a 2,77 M em hexano, 12,8 mL, 35,5 mmol) gota a gota lentamente, e a agitação foi levada a cabo durante 1 hora. À solução reaccional foi adicionado cloroformato de benzilo (6,25 mL, 44,0 mmol) gota a gota lentamente, e a agitação foi levada a cabo durante 30 minutos. Com a temperatura da solução reaccional sendo gradualmente elevada até à temperatura ambiente, a agitação foi levada a cabo durante 1 hora. À solução reaccional foram adicionados uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (200 mL) e éter dietílico (300 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 5%-45%) para produzir o composto desejado (8,80 g, rendimento 68%) na forma de um óleo castanho avermelhado.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,56 (9H, s), 5,26 (2H, s), 6,21 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,28-7,39 (5H, m).

MS (FAB) m/z: 380 (M+H)⁺.

(66c) 5-{3-Hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-1,2-dicarboxilato de 2-benzilo 1-*t*-butilo

Dissolveram-se 5-bromo-1*H*-pirrolo-1,2-dicarboxilato de 2-benzil 1-*t*-butilo (8,75 g, 23,0 mmol) sintetizado no Exemplo (66b) e 3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (7,11 g, 23,1 mmol) sintetizado no Exemplo (38c) num solvente misto de 1,4-dioxano (92 mL) e água (23 mL), e foram-lhe adicionados um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (570 mg, 0,698 mmol) e carbonato de potássio (7,95 g, 57,5 mmol), seguido de agitação a 55 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 15%-35%) para produzir o composto desejado (8,32 g, rendimento 75%) na forma de um óleo castanho.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,29 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,41 (9H, s), 3,40 (3H, s), 3,47 (1H, dd, *J* = 10,3, 4,4 Hz), 3,57 (1H, dd, *J* = 10,3, 5,9 Hz), 4,48-4,54 (1H, m), 5,20 (1H, s), 5,30 (2H, s), 6,17 (1H, d, *J* = 3,4 Hz), 6,44 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,57 (1H, s), 6,94 (1H, d, *J* = 3,4 Hz), 7,42-7,31 (5H, m).

MS (FAB) *m/z*: 481 (M⁺).

(66d) 5-{3-(2-Fluoro-4-formilfenoxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletotoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de benzilo

Dissolveu-se 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletotoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-1,2-dicarboxilato de 2-benzil 1-*t*-butilo (8,30 g, 17,2 mmol) sintetizado no Exemplo (66c) em N,N-dimetilformamida (86 mL), e foram-lhe adicionados 3,4-difluorobenzaldeído (2,85 mL, 25,9 mmol) e carbonato de potássio (11,96 g, 86,5 mmol), seguido de agitação a 90 °C durante 24 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (100 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro.

O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para originar um resíduo, o qual foi dissolvido em diclorometano (20 mL), e foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético (10 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para originar um resíduo, o qual foi dissolvido em acetato de etilo (200 mL), e lavado com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (200 mL). Após lavagem adicional com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, a secagem foi levada a cabo sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão

reduzida para originar um resíduo, o qual foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 15%-35%) para produzir o composto desejado (6,34 g, rendimento 73%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,40 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 4,53-4,60 (1H, m), 5,32 (2H, s), 6,50 (1H, t, J = 3,3 Hz), 6,59 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,96-6,98 (2H, m), 7,12 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,32-7,44 (5H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 10,4, 1,8 Hz), 9,29 (1H, s), 9,92 (1H, d, J = 2,0 Hz).

MS (FAB) m/z: 503 (M⁺).

(66e) Ácido 4-(3-{5-[(benziloxi)carbonil]-1*H*-pirrol-2-il}-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletotoxi]fenoxi)-3-fluorobenzóico

Suspendeu-se 5-{3-(2-fluoro-4-formilfenoxi)-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletotoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de benzilo (6,33 g, 12,6 mmol) sintetizado no Exemplo (66d) num solvente misto de *t*-butanol (120 mL) e água (40 mL), e foram-lhe adicionados di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado (8,86 g, 56,8 mmol) e 2-metil-2-butenol (12,05 mL, 113 mmol). Com arrefecimento por gelo, foi-lhes adicionado lentamente cloreto de sódio (a 80%, 2,93 g, 25,9 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 2 horas. Foi-lhes adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (200 mL), seguido de extracção com

diclorometano (200 mL), e a secagem foi levada a cabo sobre sulfato de magnésio anidro para produzir o composto desejado (7,17 g, rendimento ~100%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,36 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,43 (3H, s), 3,53 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,58-4,65 (1H, m), 5,34 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,69 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,02-7,06 (3H, m), 7,11 (1H, s), 7,34-7,44 (5H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 10,9, 2,0 Hz), 10,68 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 519 (M⁺)

(66f) 5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrolo-2-carboxilato de benzilo

Dissolveu-se ácido 4-(3-{5-[(benziloxi)carbonil]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-3-fluorobenzóico (7,14 g, 13,7 mmol) sintetizado no Exemplo (66e) em diclorometano (120 mL). Sob arrefecimento por gelo, foram-lhe adicionados cloridrato de azetidina (1,772 g, 18,9 mmol), WSCI·HCl (3,62 g, 18,9 mmol), trietilamina (2,65 mL, 19,1 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (464 mg, 3,80 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 6 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionado ácido clorídrico a 0,5 N (300 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa

saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-85%) para produzir o composto desejado (4,12 g, rendimento 59%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,34-2,41 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,4, 4,1 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 4,21-4,27 (2H, br m), 4,33-4,39 (2H, br m), 4,51-4,57 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,53 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,78 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,89 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 7,06 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,34-7,44 (6H, m), 7,52 (1H, dd, J = 10,9, 2,0 Hz), 9,19 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 558 (M⁺).

(66g) Ácido 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico

Dissolveu-se 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxilato de benzilo (4,25 g, 7,61 mmol) sintetizado no Exemplo (66f) em etanol (150 mL), e foi-lhe adicionado um catalisador a 10% de paládio em carbono (804 mg), seguido de agitação durante 2 horas sob atmosfera de azoto. O catalisador de paládio em carbono foi removido

por filtração através de Celite, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (3,45 g, rendimento 97%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,32-2,40 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 10,0, 4,1 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 4,20-4,26 (2H, br m), 4,31-4,38 (2H, br m), 4,66-4,72 (1H, m), 6,48-6,50 (2H, m), 6,86 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,05 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,16 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 11,3 Hz), 10,17 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 469,17889 (M+H)⁺.

(66h) N'-Acetil-5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carbo-hidrazida

Dissolveram-se ácido 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (126 mg, 0,27 mmol) sintetizado no Exemplo (66g) e aceto-hidrazida (40 mg, 0,54 mmol) em diclorometano (5 mL), e foram-lhe adicionados HATU (153 mg, 0,40 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (70 μ L, 0,40 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação sob atmosfera de azoto durante 1 hora. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (60 mL), lavada com ácido clorídrico a 1 N, com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre

sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 5%) para produzir o produto desejado (87 mg, rendimento 62%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,91 (3H, s), 2,30-3,38 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,46 (1H, dd, J = 3,8, 10,1 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,2, 10,1 Hz), 4,18-4,24 (2H, brm), 4,30-4,36 (2H, brm), 4,55-4,59 (1H, m), 6,43 (1H, dd, J = 2,7, 4,0 Hz), 6,46 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 2,4, 4,1 Hz), 6,87 (1H, s), 7,01 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,07 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 2,0, 10,9 Hz), 9,10 (1H, brs), 9,36 (1H, brs), 10,62 (1H, brs).

(66i) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazole

Dissolveu-se N'-acetil-5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrólo-2-carbo-hidrazida (86 mg, 0,16 mmol) sintetizada no Exemplo (66h) em diclorometano (5 mL), e foram-lhe adicionados trietilamina (0,1 mL, 0,72 mmol) e cloreto do ácido *p*-tolueno-sulfônico (69 mg, 0,36 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (60 mL), lavada com ácido clorídrico a 1 N, com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução

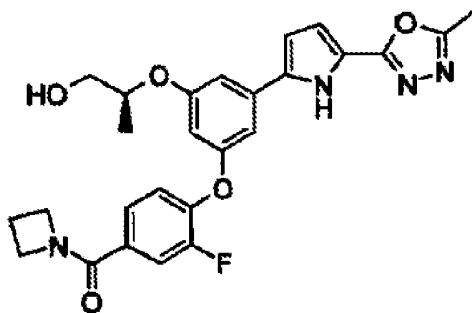
aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-100%) para produzir o produto desejado (57 mg, rendimento 69%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,34-3,42 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,4 Hz) 3,59 (1H, dd, J = 6,1, 10,3 Hz), 4,22-4,27 (2H, brm), 4,35-4,40 (2H, brm), 4,54-4,59 (1H, m), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 2,2, 2,7 Hz), 6,80 (1H, t, J = 1,7 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 1,9, 2,4 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 1,2, 1,6 Hz), 7,08 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 2,0, 11,1 Hz), 9,49 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 507,20129 (M+H)⁺.

(Exemplo 67)

(2S)-2-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-fenoxi}propan-1-ol



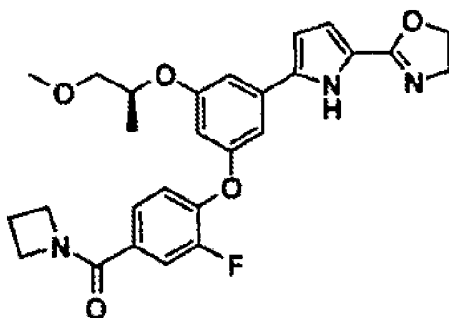
Dissolveu-se 2-(5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazole (379,2 mg, 0,748 mmol) sintetizado no Exemplo (66i) em diclorometano (15 mL), e foi-lhe adicionada uma solução de tribrometo de boro/diclorometano (a 1 M, 750 µL, 0,75 mmol) a -78 °C sob atmosfera de azoto, seguido de agitação a 0 °C durante 3 horas. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-8%) para produzir o composto desejado (76,9 mg, rendimento 21%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,34-2,42 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,80 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,76-3,79 (2H, m), 4,22-4,26 (2H, br m), 4,35-4,39 (2H, br m), 4,52-4,59 (1H, m), 6,45 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,79 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,91 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,05 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,38-7,41 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 10,9, 2,0 Hz), 9,92 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 493,18999 (M+H)⁺.

(Exemplo 68)

2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxilfenil]-1*H*-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole



(68a) 5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-N-(2-cloroetil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida

Dissolveram-se ácido 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (66 mg, 0,15 mmol) sintetizado no Exemplo (66g), cloridrato de 2-cloroetilamina (34 mg, 0,30 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (18 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (10 mL), e foi-lhes adicionado WSCI·HCl (31 mg, 0,16 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (60 mL), lavada com ácido clorídrico a 1 N, com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido

por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-60%) para produzir o produto desejado (56 mg, rendimento 79%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,35-3,49 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 4,1, 10,7 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,1, 10,3 Hz), 3,71 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,77 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,22-4,27 (2H, brm), 4,35-4,40 (2H, brm), 4,53-4,57 (1H, m), 6,24-6,28 (1H, m), 6,47 (1H, t, J = 3,0 Hz), 6,52 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 2,5, 4,1 Hz), 6,78 (1H, t, J = 1,6 Hz), 6,90 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,06 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 2,0, 11,0 Hz), 9,43 (1H, brs).

(68b) 2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-N-(2-cloroetil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (85 mg, 0,16 mmol) sintetizada no Exemplo (68a) em tetra-hidrofurano (3 mL), e foi-lhe adicionado hidreto de sódio (37 mg, 0,82 mmol) a 0 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 20 horas. À solução reaccional, foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (50 mL). Após lavagem com uma solução aquosa saturada de cloreto de

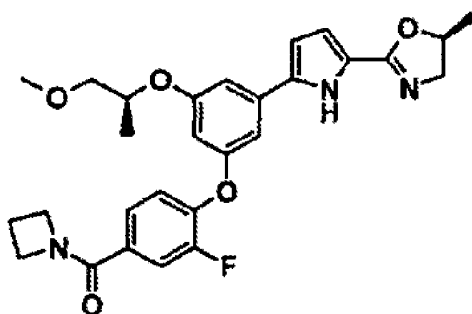
sódio, a secagem foi levada a cabo sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo a 100%-metanol/clorofórmio = 2%) para produzir o produto desejado (33 mg, rendimento 41%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,34-3,41 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 3,9, 10,5 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,00 (2H, t, J = 9,3 Hz), 4,22-4,26 (2H, brm), 4,35-4,39 (2H, brm), 4,40 (2H, t, J = 9,3 Hz), 4,53-4,57 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,51 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,78 (1H, t, J = 1,6 Hz), 6,91 (1H, s), 7,06 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 2,0, 11,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 494,20834 (M+H)⁺.

(Exemplo 69)

(5S)-2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole



(69a) 5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-N-[(2R)-2-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (580 mg, 1,24 mmol) sintetizado no Exemplo (66g) em diclorometano (15 mL), e foram-lhe adicionados (R)-(-)-1-amino-2-propanol (196 µL, 2,48 mmol), WSCI·HCl (366 mg, 1,91 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (228 mg, 1,87 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 18 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionado ácido clorídrico a 0,25 N (100 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 3%-9%) para produzir o composto desejado (486 mg, rendimento 75%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,22 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,33-2,41 (2H, m), 2,77 (1H, d, J = 3,9 Hz), 3,22-3,29 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,55-3,62 (2H, m), 3,94-4,01 (1H, br m), 4,20-4,26 (2H, br m), 4,33-4,39 (2H, br m), 4,51-4,59 (1H, m), 6,43-6,46 (2H, m), 6,51 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,62 (1H,

dd, $J = 3,9, 2,3$ Hz), 6,80 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,91 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,04 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 11,3, 2,0$ Hz), 9,80 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 526 (M+H)⁺.

(69b) (5S)-2-(5-{3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se 5-{3-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxil-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-1H-pirrol-2-carboxamida (464 mg, 0,883 mmol) sintetizado no Exemplo (69a) em tetra-hidrofurano (17 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (558 mg, 3,20 mmol) e trietilamina (860 µL, 6,20 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 dias sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 3%-9%) para produzir o composto desejado (228 mg, rendimento 51%) na forma de um sólido branco.

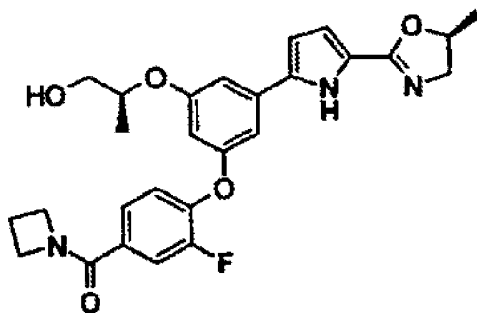
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,43

(3H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,34-2,41 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, $J = 10,2, 3,9$ Hz), 3,52-3,59 (2H, m), 4,08 (1H, dd, $J = 13,9, 9,2$ Hz), 4,22-4,26 (2H, br m), 4,35-4,38 (2H, br m), 4,53-4,60 (1H, m), 4,80-4,89 (1H, m), 6,48 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,51 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,79 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,05 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 7,51 (1H, dd, $J = 10,9, 2,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 508,22382 ($M+H$)⁺.

(Exemplo 70)

(2*S*)-2-(3-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol



Dissolveu-se (5*S*)-2-(5-{3-[9-(azetidin-1-ilcarbonil)-2-fluorofenoxi]-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole (337,8 mg, 0,666 mmol) sintetizado no Exemplo (69b) em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionada uma solução de tribrometo de boro/diclorometano (a 1 M, 1 mL, 1 mmol) a -78 °C sob

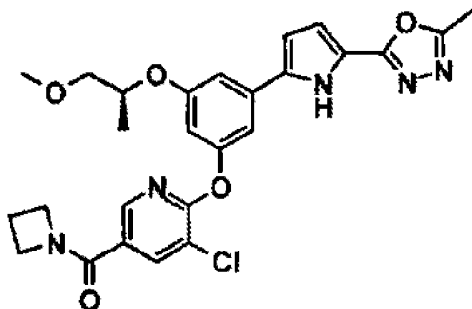
atmosfera de azoto, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-8%) para produzir o composto desejado (93,7 mg, rendimento 29%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,33-2,41 (2H, m), 3,55 (1H, dd, J = 13,7, 7,4 Hz), 3,73-3,81 (2H, m), 4,08 (1H, dd, J = 13,7, 9,4 Hz), 4,22-4,26 (2H, br m), 4,33-4,37 (2H, br m), 4,56-4,64 (1H, m), 4,81-4,90 (1H, m), 6,30 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,44 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,74-6,76 (2H, m), 6,86 (1H, s), 7,00 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,34-7,37 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J = 10,9, 2,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 494,20864 (M+H)⁺.

(Exemplo 71)

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina



(71a) Ácido 5-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico

Dissolveram-se 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrólo-1,2-dicarboxilato de 2-benzilo 1-*t*-butilo (5,21 g, 10,82 mmol) sintetizado no Exemplo (66c) e 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,3-dicloropiridina (2,55 g, 11,04 mmol) sintetizada no Exemplo (60a) em acetonitrilo (100 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (4,30 g, 31,11 mmol), seguido de agitação durante 1 dia com aquecimento até refluxo sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 75%-90%).

O composto resultante foi dissolvido em ácido trifluoroacético (15 mL), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 75%-90%).

O composto resultante foi dissolvido em tetra-hidrofurano (20 mL), e foi-lhe adicionado paládio em carbono (800 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de hidrogénio. Após filtração através de Celite, o solvente foi removido. Ao resíduo resultante foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico. À fase aquosa resultante foi adicionado ácido clorídrico a 2 N (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (3,52 g, rendimento 67%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,35-2,42 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,54 (1H, dd, J = 10,0, 4,1 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 4,24 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,35 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,65-4,71 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 3,5, 2,7 Hz), 6,70 (1H, t, J = 2,2 Hz),

7,01-7,02 (2H, br m), 7,21 (1H, s), 8,16 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 9,97 (1H, br s).

(71b) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}piridina

Dissolveu-se ácido 5-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico (600 mg, 1,23 mmol) sintetizado no Exemplo (71a) em diclorometano (15 mL), e foram-lhe adicionados aceto-hidrazida (200 mg, 2,70 mmol), WSCI·HCl (510 mg, 2,66 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (300 mg, 2,46 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 dia sob atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (100 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em diclorometano (15 mL), e foram-lhe adicionados cloreto de *p*-tolueno-sulfonilo (500 mg, 2,62 mmol) e trietilamina (1,0 mL, 7,17 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 5 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com

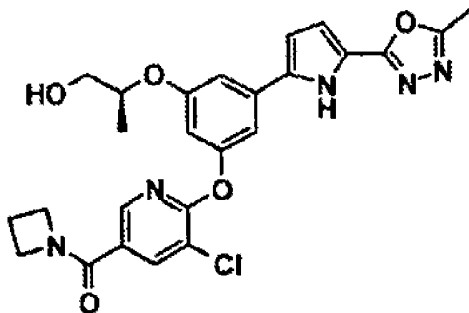
uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo) para produzir o composto desejado (520 mg, rendimento 81%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,35-2,43 (1H, m), 2,59 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,24 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,37 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,56-4,62 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,70 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,96 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,05 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,57 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 524,17210 (M+H)⁺.

(Exemplo 72)

(2S)-2-(3-([5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi)-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi)propan-1-ol



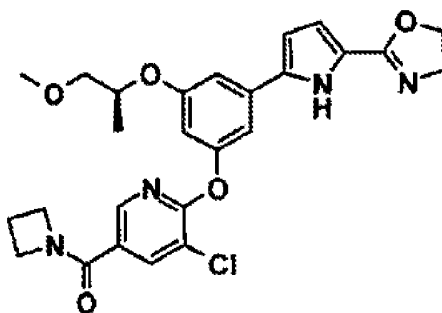
Dissolveu-se 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}piridina (370 mg, 0,706 mmol) sintetizada no Exemplo (71b) em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 1,10 mL, 1,10 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 1%-3%) para produzir o composto desejado (205 mg, rendimento 57%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,34-2,42 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,71-2,87 (1H, m), 3,73-3,80 (2H, m), 4,23 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,35 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,52-4,58 (1H, m), 6,56 (1H, t, J = 2,9 Hz), 6,64 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,96 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,92 (1H, s).

MS (ESI) *m/z*: 510,15468 (M+H)⁺.

(Exemplo 73)

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenoxi}piridina



(73a) 5-(3-{[5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil)-N-(2-cloroetil)-1H-pirrolo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (800 mg, 1,65 mmol) sintetizado no Exemplo (71a) em diclorometano (10,0 mL), e foram-lhe adicionados cloridrato de 2-cloroetilamina (300 mg, 2,59 mmol), WSCI·HCl (630 mg, 3,29 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (400 mg, 3,27 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto durante 2,5 dias. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de

magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo) para produzir o composto desejado (210 mg, rendimento 23%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,35-2,42 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,6, 4,7 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,68-3,73 (2H, m), 3,75-3,80 (2H, m), 4,24 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,36 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,55-4,60 (1H, m), 6,27 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 3,7, 2,5 Hz), 6,68 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,95 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,55 (1H, br s).

(73b) 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenoxi}piridina

Dissolveu-se 5-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil)-N-(2-cloroetil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (210 mg, 0,384 mmol) sintetizada no Exemplo (73a) em tetra-hidro-furano (10,0 mL), e foi-lhe adicionado hidreto de sódio (a 60%, 80 mg, 2,00 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 7,5 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de

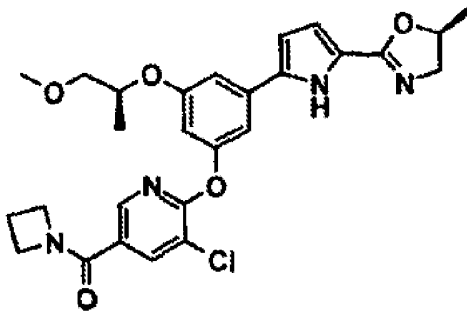
sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo) para produzir o composto desejado (120 mg, rendimento 62%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,35-2,42 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 10,3, 4,4 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,3, 5,9 Hz), 4,00 (2H, t, J = 9,3 Hz), 4,24 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,36 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,40 (2H, t, J = 9,3 Hz), 4,55-4,61 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,94 (1H, s), 7,04 (1H, t, J = 5,1 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,0 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 511,17658 (M+H)⁺.

(Exemplo 74)

5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridina



Dissolveu-se ácido 5-(3-{[5-(azetidin-1-ilcarboxil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (800 mg, 1,65 mmol) sintetizado no Exemplo (71a) em diclorometano (15 mL), e foram-lhe adicionados (*R*)-(-)-1-amino-2-propanol (0,35 mL, 4,45 mmol), WSCI·HCl (630 mg, 3,29 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (800 mg, 6,55 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 8 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 3%-8%) para produzir um sólido amarelo.

Este foi dissolvido em tetra-hidrofurano (15 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (500 mg, 2,87 mmol) e trietilamina (0,80 mL, 5,74 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada

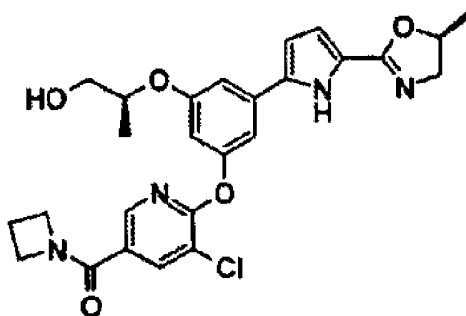
sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo) para produzir o composto desejado (520 mg, rendimento 60%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,35-2,42 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,45-3,64 (3H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,23 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,36 (2H, t, J = 8,4 Hz), 4,54-4,62 (1H, m), 4,84-4,87 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,75-6,78 (1H, m), 6,94 (1H, s), 7,02-7,09 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,0 Hz).

MS (ESI) m/z : 525,19126 (M+H)⁺.

(Exemplo 75)

(2S)-2-(3-{[5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloropiridin-2-il]oxi}-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)propan-1-ol



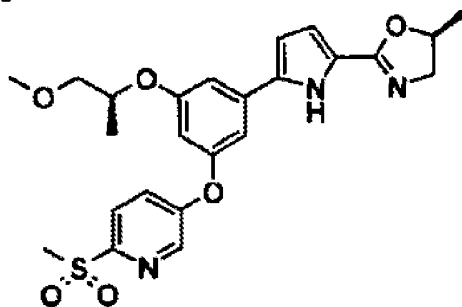
Dissolveu-se 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-cloro-2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)piridina (320 mg, 0,610 mmol) sintetizado no Exemplo 74 em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,92 mL, 0,92 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 1%-3%) para produzir o composto desejado (165 mg, rendimento 53%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,28 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,40 (3H, d, J = 5,9 Hz), 2,34-2,42 (2H, m), 3,52 (1H, dd, J = 13,7, 7,4 Hz), 3,76 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 13,9, 9,2 Hz), 4,23 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,51-4,60 (1H, m), 4,76-4,86 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,53 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,87-6,92 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,23 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,05 (1H, br s).

MS (ESI) *m/z*: 511,17339 (M+H)⁺.

(Exemplo 76)

5-(3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonyl)piridina



(76a) 5-(3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de benzilo

Dissolveram-se 5-{3-hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1*H*-pirrolo-1,2-dicarboxilato de 2-benzil 1-*t*-butilo (5,05 g, 10,49 mmol) sintetizado no Exemplo (66c) e 5-fluoro-2-(metilsulfonyl)piridina (2,05 g, 11,70 mmol) sintetizado no Exemplo (65b) em *N,N*-dimetilformamide (30 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (4,50 g, 32,56 mmol), seguido de agitação a 80 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (150 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (150 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

O composto resultante foi dissolvido em ácido trifluoroacético (10 mL), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 35%-50%) para produzir o composto desejado (5,08 g, rendimento 90%) na forma de um óleo branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,3, 3,9 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,3, 6,3 Hz), 4,54-4,61 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,51 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,59 (1H, s), 6,86 (1H, s), 6,99 (1H, t, J = 2,9 Hz), 7,02 (1H, s), 7,32-7,45 (7H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 (1H, s), 9,36 (1H, br s).

(76b) Ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico

Dissolveu-se 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxilato de benzilo (5,08 g, 9,47 mmol) sintetizado no Exemplo (76a) em acetato de etilo (30 mL), e foi-lhe adicionado um catalisador de paládio em carbono a 10% (1,10 g), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas sob atmosfera de hidrogénio. Após filtração

através de Celite, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado na forma de um sólido branco (4,30 g, rendimento ~100%).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 5,9 Hz), 3,23 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,57 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 10,0, 6,6 Hz), 4,72-4,80 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,59 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,31 (1H, br s).

(76c) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

Dissolveu-se ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico (1000 mg, 2,24 mmol) sintetizado no Exemplo (76b) em metanol (20 mL), e foram-lhe adicionados (R)-(-)-1-amino-2-propanol (0,40 mL, 5,08 mmol) e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio n-hidratado (1000 mg, 3,61 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 1%-3%) para produzir um sólido amarelo.

Este foi dissolvido em tetra-hidrofurano (20 mL),

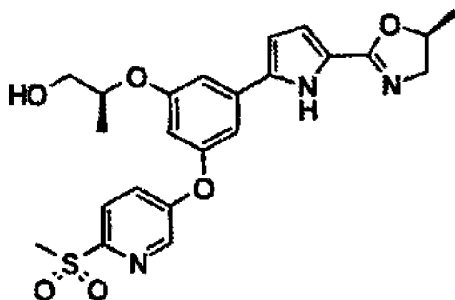
e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (600 mg, 3,44 mmol) e trietilamina (0,70 mL, 5,02 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 1%-3%) para produzir o composto desejado (450 mg, rendimento 41%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,49-3,61 (4H, m), 4,09 (1H, dd, J = 13,9, 8,8 Hz), 4,53-4,63 (1H, m), 4,79-4,88 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,57 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,83 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,49 (1H, s).

MS (ESI) *m/z*: 486,17067 (M+H)⁺.

(Exemplo 77)

(2S)-2-(3-(5-[(5S)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il)-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



Dissolveu-se 5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (310 mg, 0,638 mmol) sintetizado no Exemplo (76c) em diclorometano (7,0 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 1,00 mL, 1,0 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 1%-3%) para produzir o composto desejado (245 mg, rendimento 81%) na forma de um sólido branco.

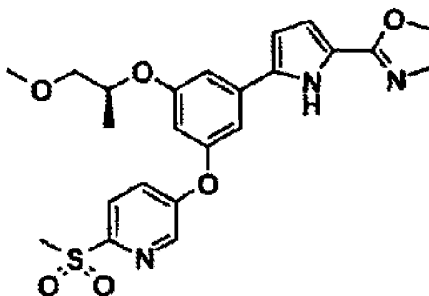
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,43 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,55 (1H, dd, *J* = 13,9, 7,2 Hz), 3,79 (2H, d, *J* = 5,1 Hz), 4,09 (1H, dd, *J* = 14,1, 9,4 Hz), 4,56-4,63 (1H, m), 4,81-4,88 (1H, m), 6,38 (1H, br s), 6,48 (1H, t, *J* = 3,3 Hz), 6,75 (1H, d,

$J = 3,5$ Hz), 6,80 (1H, br s), 6,96 (1H, br s), 7,39 (1H, br s), 8,03 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,45 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 472,15208 ($M+H$)⁺.

(Exemplo 78)

5-{3-[5-(4,5-Di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenoxi}-2-(metilsulfonyl)piridina



(78a) 3-Bromo-5-metoxifenol

Dissolveu-se 1-bromo-3,5-dimetoxibenzeno (18,74 g, 86,3 mmol) disponível comercialmente em 1-metil-2-pirrolidona (100 mL), e foi-lhe adicionado tiometóxido de sódio (6,74 g, 96,2 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionado ácido clorídrico a 1 N (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (500 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por

cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-25%) para produzir o composto desejado (15,03 g, rendimento 86%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,77 (3H, s), 4,82 (1H, s), 6,33 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,61 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,0 Hz).

(78b) 1-Bromo-3-metoxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]benzeno

Dissolveu-se 3-bromo-5-metoxifenol (7,60 g, 37,4 mmol) sintetizado no Exemplo (78a) em tolueno (100 mL), e foram-lhe adicionados *R*-(-)-1-metoxi-2-propanol (4,40 mL, 44,9 mmol) e trifenilfosfina (13,8 g, 52,6 mmol), seguido da adição gota a gota de azodicarboxilato de dietilo (solução a 2,2 mol/L em tolueno, 24 mL, 52,8 mmol) a 0 °C e de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado éter dietílico (100 mL), e o depósito foi filtrado para ser removido. As águas mães foram retiradas por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-20%) para produzir o composto desejado (9,22 g, rendimento 89%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,40 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 10,6, 4,3 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 3,76 (3H, s), 4,46-4,52 (1H, m), 6,42

(1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,65 (1H, dd, $J = 2,3, 1,6$ Hz), 6,69 (1H, t, $J = 2,0$ Hz).

MS (EI) m/z : 274 (M)⁺.

(78c) 3-Bromo-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol

Dissolveu-se 1-bromo-3-metoxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]benzeno (9,21 g, 33,5 mmol) sintetizado no Exemplo (78b) em 1-metil-2-pirrolidona (100 mL), e foi-lhe adicionado tiometóxido de sódio (2,75 g, 37,3 mmol), seguido de agitação a 130 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionado ácido clorídrico a 2 N (500 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-25%) para produzir o composto desejado (8,30 g, rendimento 95%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,41 (3H, s), 3,46 (1H, dd, $J = 10,2, 4,3$ Hz), 3,55 (1H, dd, $J = 10,6, 5,9$ Hz), 4,45-4,51 (1H, m), 4,96 (1H, br s), 6,36 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,59 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,68 (1H, t, $J = 2,0$ Hz).

MS (EI) m/z : 260 (M)⁺.

(78d) 3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol

Dissolveu-se 3-bromo-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol (8,30 g, 31,8 mmol) sintetizado no Exemplo (78c) em *N,N*-dimetilformamida (100 mL), e foram-lhe adicionados bis(pinacolato)diboro (10,50 g, 41,3 mmol), um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (810 mg, 0,992 mmol) e acetato de potássio (15,50 g, 158 mmol), seguido de agitação a 90 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (500 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-30%) para produzir o composto desejado (8,75 g, rendimento 89%) na forma de um óleo castanho.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, d, *J* = 4,1 Hz), 1,33 (12H, s), 3,41 (1H, s), 3,47 (1H, dd, *J* = 10,2, 4,7 Hz), 3,57 (1H, dd, *J* = 10,6, 5,9 Hz), 4,52-4,58 (1H, m), 4,80 (1H, brs), 6,55 (1H, t, *J* = 2,4 Hz), 6,83 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).

MS (FAB) *m/z*: 309 (M+H)⁺.

(78e) 2,5-Dibromo-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo

Dissolveu-se 1-pirrolo-carboxilato de *t*-butilo (46,68 g, 279 mmol) disponível comercialmente em tetra-hidrofurano (500 mL), e arrefeceu-se até -78 °C. A isto foi adicionada *N*-bromo-succinimida (100,48 g, 565 mmol) em porções pequenas ao longo de 1 hora. A temperatura da solução reaccional foi elevada naturalmente, e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 18 horas. A solução reaccional foi arrefecida até 0 °C, foi-lhe adicionado sulfito de sódio (36,43 g), seguido de agitação durante 30 minutos, e subsequentemente foi-lhe adicionado hexano (200 mL) para originar um precipitado, o qual foi removido por filtração através de Celite. O solvente do filtrado foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 1%-5%) para produzir o composto desejado (52,69 g, rendimento 58%) na forma de um óleo incolor. RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,65 (9H, s), 6,25 (2H, s). MS (EI) *m/z*: 323 (M⁺).

(78f) 5-Bromo-1*H*-pirrolo-1,2-dicarboxilato de 2-benzilo 1-*t*-butilo

Dissolveu-se 2,5-dibromo-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *t*-butilo (10,98 g, 33,8 mmol) sintetizado no Exemplo (78e) em éter dietílico (135 mL), e arrefeceu-se até

-78 °C. Foi-lhe adicionado *n*-butil-lítio (solução a 2,77 mol/L em hexano, 12,8 mL, 35,5 mmol) gota a gota lentamente, e a agitação foi levada a cabo durante 1 hora. À solução reaccional foi adicionado cloroformato de benzilo (6,25 mL, 44,0 mmol) gota a gota lentamente, e a agitação foi levada a cabo durante 30 minutos. Com a temperatura da solução reaccional sendo elevada gradualmente até à temperatura ambiente, a agitação foi levada a cabo durante 1 hora. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (200 mL) e éter dietílico (300 mL), e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 5%-45%) para produzir o composto desejado (8,80 g, rendimento 68%) na forma de um óleo castanho avermelhado.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,56 (9H, s), 5,26 (2H, s), 6,21 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,28-7,39 (5H, m).

MS (FAB) *m/z*: 380 (M+H)⁺.

(78g) 5-{3-Hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1*H*-pirrolo-1,2-dicarboxilato de 2-benzilo 1-*t*-butilo

Dissolveram-se 5-bromo-1*H*-pirrolo-1,2-dicarboxi-

lato de 2-benzilo 1-*t*-butilo (8,75 g, 23,0 mmol) sintetizado no Exemplo (78f) e 3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (7,11 g, 23,1 mmol) sintetizado no Exemplo (78d) num solvente misto de 1,4-dioxano (92 mL) e água (23 mL), e foram-lhes adicionados um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (570 mg, 0,698 mmol) e carbonato de potássio (7,95 g, 57,5 mmol), seguido de agitação a 55 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 15%-35%) para produzir o composto desejado (8,32 g, rendimento 75%) na forma de um óleo castanho.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,41 (9H, s), 3,40 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 10,3, 4,4 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 10,3, 5,9 Hz), 4,48-4,54 (1H, m), 5,20 (1H, s), 5,30 (2H, s), 6,17 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,44 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,57 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,42-7,31 (5H, m).

MS (FAB) *m/z*: 481 (M⁺).

(78h) 5-Bromo-2-(metiltio)piridina

Dissolveu-se 2,5-dibromo-piridina (6,01 g, 25,4 mmol) disponível comercialmente em N,N-dimetilformamida (50 mL), e foi-lhe adicionado tiometóxido de sódio (2,20 g, 31,4 mmol), seguido de agitação a 0 °C durante 3,5 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi trazida para a temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (250 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (250 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 3%-5%) para produzir o composto desejado (4,90 g, rendimento 94%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,54 (3H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(78i) 5-Fluoro-2-(metilsulfonil)piridina

Dissolveu-se 5-bromo-2-(metiltio)piridina (4,90 g, 24,0 mmol) sintetizada no Exemplo (78h) em tetra-hidrofurano (100 mL), e foi-lhe adicionado *n*-butil-lítio (solução a 1,57 mol/L em hexano, 17,0 mL, 26,7 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação a -78 °C durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Dissolveu-se N-fluorobenzeno-

sulfonimida (11,0 g, 34,9 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL), seguido da adição gota a gota à solução reaccional a -78 °C, e a agitação foi levada a cabo a -78 °C durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi trazida para a temperatura ambiente, e a agitação foi levada a cabo durante 1,5 horas. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão ligeiramente reduzida.

O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (150 mL), e foi-lhe adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico (a 65%, 16,5 g, 62,1 mmol) lentamente a 0 °C, seguido de agitação a 0 °C durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. Após o material sólido branco ser removido por filtração através de Celite, foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (100 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (400 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 3%-5%) para produzir o composto desejado (1,95 g, rendimento 46%) na forma de um sólido branco amarelado.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,24 (3H, s), 7,67 (1H, ddd, $J = 9,9, 6,9, 1,9$ Hz), 8,16 (1H, dd, $J = 8,6, 4,3$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

(78j) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxilato de benzilo

Dissolveram-se 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrólo-1,2-dicarboxilato de 2-benzilo 1-*t*-butilo (5,05 g, 10,49 mmol) sintetizado no Exemplo (78g) e 5-fluoro-2-(metilsulfonil)piridina (2,05 g, 11,70 mmol) sintetizada no Exemplo (78i) em N,N-dimetilformamida (30 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (4,50 g, 32,56 mmol), seguido de agitação a 80 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (150 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (150 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

O composto resultante foi dissolvido em ácido trifluoroacético (10 mL), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de

eluição: acetato de etilo/hexano = 35%-50%) para produzir o composto desejado (5,08 g, rendimento 90%) na forma de um óleo branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,3, 3,9 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,3, 6,3 Hz), 4,54-4,61 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,51 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,59 (1H, s), 6,86 (1H, s), 6,99 (1H, t, J = 2,9 Hz), 7,02 (1H, s), 7,32-7,45 (7H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 (1H, s), 9,36 (1H, br s).

(78k) Ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico

Dissolveu-se 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxilato de benzilo (5,08 g, 9,47 mmol) sintetizado no Exemplo (78j) em acetato de etilo (30 mL), e foi-lhe adicionado um catalisador de paládio em carbono a 10% (1,10 g), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas sob atmosfera de hidrogénio. Após filtração através de Celite, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (4,30 g, rendimento ~100%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 5,9 Hz), 3,23 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,57 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 10,0, 6,6 Hz), 4,72-4,80 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,59 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,32 (1H, s),

7,45 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,31 (1H, br s).

(781) 5-{3-[5-(4,5-Di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina

Dissolveu-se ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (1,00 g, 2,24 mmol) sintetizado no Exemplo (78k) em metanol (20 mL), e foram-lhe adicionados etanolamina (0,30 mL, 4,97 mmol) e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio *n*-hidratado (1,00 g, 3,61 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 dia sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 1%-3%) para produzir um composto na forma de um sólido branco.

Este foi dissolvido em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (700 mg, 4,02 mmol) e trietilamina (0,85 mL, 6,10 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 5 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de

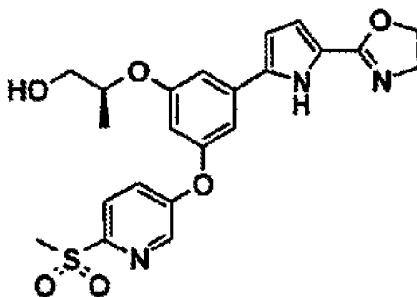
cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 1%-3%) para produzir o composto desejado (410 mg, rendimento 39%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,6, 6,3 Hz), 4,00 (2H, t, J = 9,2 Hz), 4,43 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,55-4,61 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,84 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz).

MS (ESI) m/z : 472,15408 (M+H)⁺.

(Exemplo 79)

(2S)-2-(3-[5-(4,5-Di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



Dissolveu-se 5-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenoxi}-

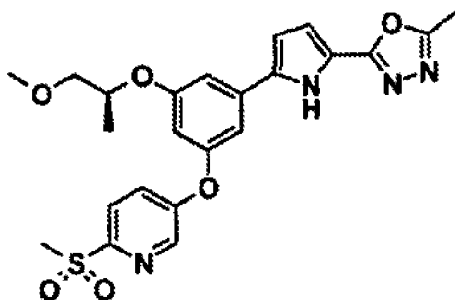
2-(metilsulfonyl)piridina (230 mg, 0,49 mmol) sintetizada no Exemplo (781) em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,75 mL, 0,75 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-4%) para produzir o composto desejado (170 mg, rendimento 76%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,01 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,43 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,55-4,61 (1H, m), 6,44 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,49 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,81 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,96 (1H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,3 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 458,13852 (M+H)⁺.

(Exemplo 80)

5-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonyl)piridina



Dissolveu-se ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico (600 mg, 1,34 mmol) sintetizado no Exemplo (78k) em diclorometano (20 mL), e foram-lhe adicionados aceto-hidrazida (220 mg, 2,97 mmol), WSCI·HCl (580 mg, 3,03 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (150 mg, 1,23 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (100 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

Este resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 mL), e foram-lhe adicionados cloreto de *p*-tolueno-sulfonilo (510 mg, 2,68 mmol) e trietilamina (0,75 mL, 5,38 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa

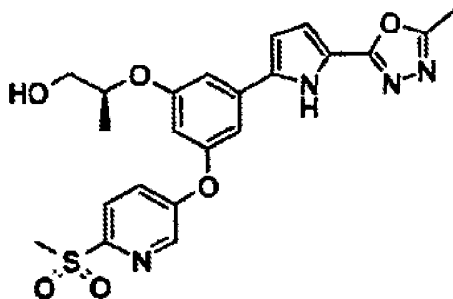
saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60-80%) para produzir o composto desejado (450 mg, rendimento 69%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,59 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 10,6, 3,5 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 11,3, 5,5 Hz), 4,51-4,72 (1H, m), 6,59-6,61 (2H, br m), 6,87-6,90 (2H, br m), 7,06 (1H, br s), 7,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,66 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 485,14739 (M+H)⁺.

(Exemplo 81)

(2S)-2-(3-[5-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}feno-xi)propan-1-ol



Dissolveu-se 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-2-(metilsulfonil)piridina (320 mg, 0,660 mmol) sintetizada no

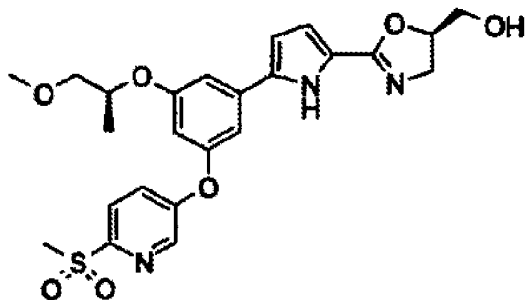
Exemplo 80 em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 1,00 mL, 1,00 mmol) gota a gota a -78 °C, e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 1%-3%) para produzir o composto desejado (190 mg, rendimento 61%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,34 (1H, br s), 2,55 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,76 (2H, br s), 4,49-4,58 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,81-6,84 (2H, m), 7,00 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,76 (1H, br s).

MS (ESI) *m/z*: 471,13599 (M+H)⁺.

(Exemplo 82)

{ (5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol



(82a) 5-{3-[[(2*S*)-1-Metoxipropan-2-il]oxi]-5-{5-[[(5*R*)-5-{ [(tripropan-2-ilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

Dissolveu-se ácido 5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (1,70 g, 3,81 mmol) sintetizado no Exemplo (78k) em metanol (30 mL), e foram-lhe adicionados (*S*)-(-)-3-amino-1,2-propanodiol (0,80 g, 8,78 mmol) e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio *n*-hidratado (1,70 g, 6,14 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 dias sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 7%-10%) para produzir um sólido amarelo.

Este foi dissolvido em diclorometano (40 mL), e foram-lhe adicionados tri-isopropilcloro-silano (1,32 mL, 6,17 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,75 g, 6,14 mmol) e trietilamina (2,87 mL, 20,59 mmol), seguido de agitação à

temperatura ambiente durante 1 dia sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 1%) para produzir um sólido amarelo.

Este foi dissolvido em tetra-hidrofurano (30 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (1,05 g, 6,03 mmol) e trietilamina (1,70 mL, 12,20 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 4,5 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-70%) para produzir o composto desejado (1,18 g, rendimento 47%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,99-1,16 (21H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,50 (1H, dd,

$J = 10,3, 3,9 \text{ Hz}$), $3,58$ (1H, dd, $J = 10,3, 5,9 \text{ Hz}$), $3,81-3,90$ (2H, m), $3,92-4,01$ (2H, m), $4,51-4,62$ (1H, br s), $4,70-4,78$ (1H, br s), $6,49$ (1H, d, $J = 3,9 \text{ Hz}$), $6,56$ (1H, s), $6,72$ (1H, t, $J = 2,0 \text{ Hz}$), $6,83$ (1H, s), $7,01$ (1H, s), $7,43$ (1H, dd, $J = 7,6, 1,7 \text{ Hz}$), $8,04$ (1H, d, $J = 8,3 \text{ Hz}$), $8,48$ (1H, d, $J = 2,4 \text{ Hz}$).

(82b) { (5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{ [6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol

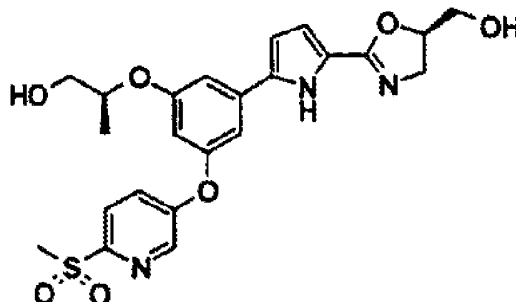
Dissolveu-se 5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-oxi}-5-{5-[(5R)-5-{[(tripropan-2-ilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (1,18 g, 1,79 mmol) sintetizada no Exemplo (82a) em tetra-hidrofurano (10 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutilamónio (solução a 1,0 mol/L em tetra-hidrofurano, 2,00 mL, 2,00 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-3%) para produzir o composto desejado (680 mg, rendimento 76%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,27 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,21 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 10,2, 6,3 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 12,1, 5,1 Hz), 3,75 (1H, dd, J = 14,5, 7,4 Hz), 3,85 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 14,1, 9,8 Hz), 4,53 (1H, br s), 4,78 (1H, br s), 6,46 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,55 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,72 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,7 Hz).

MS (ESI) m/z : 502,16243 (M+H)⁺.

(Exemplo 83)

(2S)-2-(3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



Dissolveu-se { (5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol (520 mg, 1,04 mmol) sintetizado no Exemplo (82b) em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 2,00 mL, 2,00 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução

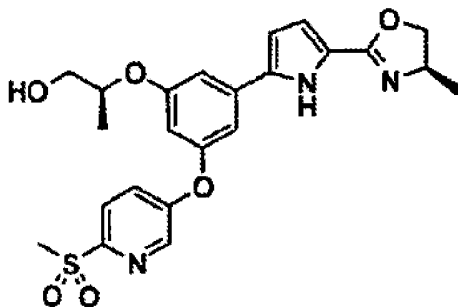
reaccional foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 N (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 3%-5%) para produzir o composto desejado (148 mg, rendimento 29%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, d, J = 5,9 Hz), 3,23 (3H, s), 3,70-3,82 (3H, m), 3,90-3,99 (2H, m), 4,07 (1H, t, J = 11,5 Hz), 4,62 (1H, br s), 4,95 (1H, br s), 6,47 (2H, d, J = 3,9 Hz), 6,86 (2H, d, J = 3,9 Hz), 7,15 (1H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,26 (1H, br s).

MS (ESI) *m/z*: 488,14896 (M+H)⁺.

(Exemplo 84)

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(84a) N-[(1R)-2-Hidroxi-1-metiletil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveram-se ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico (2,00 g, 4,48 mmol) sintetizado no Exemplo (78k), D-alaninol (0,52 mL, 6,72 mmol), HOBT·H₂O (0,73 g, 5,38 mmol) e N-metilmorfolina (0,99 mL, 8,96 mmol) em diclorometano (40 mL), e foi-lhe adicionado WSCI·HCl (0,94 g, 4,93 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 30 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (100 mL), lavada com ácido clorídrico a 1 N, com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-90%) para produzir o composto desejado (1,94 g, 86%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,27 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,3 Hz), 3,57-3,64 (2H, m), 3,76 (1H, dd, J = 3,5, 11,0 Hz), 4,21-4,27 (1H, brm), 4,55-4,60 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 2,7, 4,0 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 2,0, 2,3 Hz), 6,84 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,44

(1H, dd, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,71 (1H, brs).

(84b) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

Dissolveu-se N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (1,94 g, 3,85 mmol) sintetizada no Exemplo (84a) em tetra-hidrofurano (35 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfônico anidro (1,38 g, 7,70 mmol) e trietilamina (2,15 mL, 15,41 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-75%) para produzir o composto desejado (1,59 g, rendimento 85%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, $J = 3,9, 10,2$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J = 6,1, 10,4$ Hz), 3,93 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 4,30-4,36 (1H, m), 4,50 (1H, dd, $J = 8,2, 9,2$ Hz),

4,56-4,60 (1H, m), 6,51 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,57 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,84 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,04 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 2,8, 8,7$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

(84c) (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

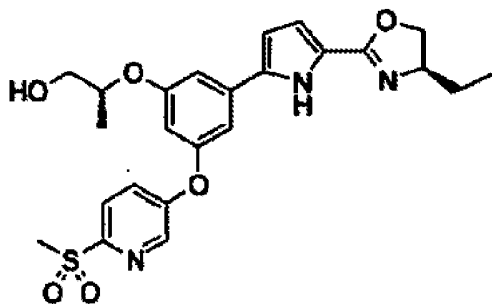
Dissolveu-se 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (1,20 g, 2,47 mmol) sintetizada no Exemplo (84b) em diclorometano (25 mL), seguido de arrefecimento até -78°C , e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 2,72 mL, 2,72 mmol) sob atmosfera de azoto. Após a temperatura ter subido naturalmente e a agitação ter sido levada a cabo à temperatura ambiente durante 30 minutos, foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio para neutralizar a solução reaccional, seguido de extracção com diclorometano (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 70%-100%) para produzir o composto desejado (895 mg, 77%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,34 (1H, d, J = 6,6 Hz), 3,23 (3H, s), 3,79-3,81 (2H, m), 3,95 (1H, t, J = 7,9 Hz), 4,32-4,38 (1H, m), 4,52 (1H, dd, J = 8,1, 9,3 Hz), 4,61-4,65 (1H, m), 6,35 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,47 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 1,4, 2,4 Hz), 6,97 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,7 Hz).

MS (ESI) m/z : 472,15382 (M+H)⁺.

(Exemplo 85)

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-Etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(85a) N-[(1*R*)-1-(Hidroximetil)propil]-5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida

Dissolveram-se ácido 5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (1,20 g, 2,69 mmol) sintetizado no Exemplo (78k), (*R*)-(-)-2-amino-1-butanol (0,38 mL, 4,03

mmol), HOBt-H₂O (0,44 g, 3,23 mmol) e N-metilmorfolina (0,59 mL, 5,38 mmol) em diclorometano (30 mL), e foi-lhes adicionado WSCI·HCl (0,62 g, 3,23 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 6 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (50 mL), lavada com ácido clorídrico a 1 N, com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-90%) para produzir o composto desejado (1,18 g, 85%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,67-1,74 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,4 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,2, 10,4 Hz), 3,69 (1H, dd, J = 5,7, 10,9 Hz), 3,79 (1H, dd, 3,4, 11,0 Hz), 4,01-4,06 (1H, br m), 4,56-4,60 (1H, m), 6,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 2,9, 3,9 Hz), 6,58 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 2,5, 4,1 Hz), 6,84 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 2,8, 8,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 0,8, 2,8 Hz), 9,60 (1H, br s).

(85b) 5-(3-{5-[(4R)-4-Etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

Dissolveu-se N-[(1*R*)-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida (1,18 g, 2,28 mmol) sintetizada no Exemplo (85a) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfônico anidro (0,82 g, 4,56 mmol) e trietilamina (1,27 mL, 9,12 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 40%-70%) para produzir o composto desejado (1,06 g, rendimento 93%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,56-1,65 (1H, m), 1,66-1,74 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 4,0, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 6,1, 10,3 Hz), 4,02 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,16-4,20 (1H, m), 4,46 (1H, t, J = 8,7 Hz), 4,56-4,60 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,56 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,85 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,05 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 0,8, 8,5 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 0,8, 2,7 Hz).

(85c) (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-Etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

Dissolveu-se 5-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (1,06 g, 2,12 mmol) sintetizada no Exemplo (85b) em diclorometano (20 mL), seguido de arrefecimento até -78 °C, e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 2,33 mL, 2,33 mmol) sob atmosfera de azoto. Após a temperatura ter subido naturalmente e a agitação ter sido levada a cabo à temperatura ambiente durante 30 minutos, foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio para neutralizar a solução reaccional, seguido de extracção com diclorometano (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 70%-100%) para produzir o composto desejado (738 mg, 71%) na forma de um sólido branco.

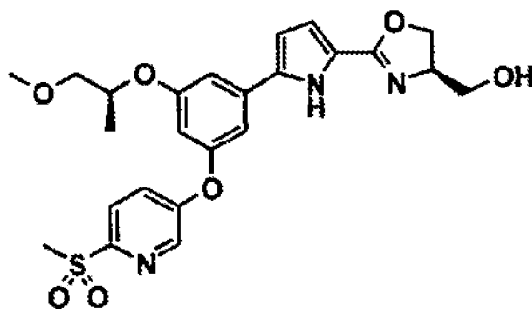
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,58-1,66 (1H, m), 1,67-1,74 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,80-3,82 (2H, m), 4,03 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,16-4,23 (1H, m), 4,49 (1H, t, J = 8,7 Hz), 4,62-4,68 (1H,

m), 6,29 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 6,45 (1H, t, $J = 3,7$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,79 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,95 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 8,01 (1H, d, 8,7 Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 486,16955 (M+H)⁺.

(Exemplo 86)

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol



(86a) N-{[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-L-serinato de metilo

Dissolveram-se ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (1,60 g, 3,58 mmol) sintetizado no Exemplo (78k), cloridrato do éster metílico de L-serina (0,61 g, 3,94 mmol), HOBT·H₂O (0,53 g, 3,94 mmol) e N-metilmorfolina (0,79 mL, 7,17 mmol) num solvente misto de

diclorometano (30 mL) e N,N-dimetilformamida (7 mL), e foi-lhes adicionado WSCI·HCl (0,82 g, 4,30 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 15 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (100 mL), lavada com ácido clorídrico a 1 N, com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-80%) para produzir o composto desejado (1,91 g, 97%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,22 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,8, 10,3 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,3, 10,3 Hz), 3,78 (3H, s), 3,98 (1H, dd, J = 3,4, 11,3 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 3,9, 11,3 Hz), 4,56-4,59 (1H, brm), 4,80-4,83 (1H, m), 6,48 (1H, dd, J = 2,7, 3,8 Hz), 6,56 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2,0, 2,4 Hz), 6,88 (1H, t, J = 1,7 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,04 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,8 Hz), 10,5 (1H, br s).

(86b) (4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazolo-4-carboxilato de metilo

Dissolveu-se N-{[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi-

xi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil}-L-serinato de metilo (1,91 g, 3,57 mmol) sintetizado no Exemplo (86a) em diclorometano (40 mL), e foi-lhe adicionado bis(2-metoxietil)amino trifluoreto de enxofre (0,85 mL, 4,64 mmol) gota a gota a -78 °C. Após agitação durante 30 minutos sob atmosfera de azoto, foi adicionado carbonato de potássio (0,74 g, 5,35 mmol), e a agitação foi levada a cabo a 0 °C durante 10 minutos, seguida a agitação adicional à temperatura ambiente durante 3 horas. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), seguida de extracção com diclorometano (100 mL), e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-70%) para produzir o composto desejado (1,76 g, 93%) na forma de um pó branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 4,1,10,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,3 Hz), 3,82 (1H, s), 4,56-4,60 (2H, m), 4,67 (1H, t, J = 8,2 Hz), 4,90 (1H, dd, J = 5,2, 7,8 Hz), 6,50 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,59 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,81 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,84 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,03 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J = 2,7, 8,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz).

(86c) { (4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol

Dissolveu-se (4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazolo-4-carboxilato de metilo (1,76 g, 3,32 mmol) sintetizado no Exemplo (86b) em tetra-hidrofurano (30 mL), e foi-lhe adicionado hidreto de alumínio e lítio (0,25 g, 6,65 mmol) a 0 °C. Após agitação durante 30 minutos sob atmosfera de azoto, foram-lhe adicionados água (0,25 mL), uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 N (0,25 mL) e água (0,75 mL) por esta ordem, e a agitação foi levada a cabo durante 10 minutos. Foi adicionado acetato de etilo (100 mL) seguido de agitação durante 5 minutos, e subsequentemente a secagem foi levada a cabo sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (1,15 g, 69%) na forma de um pó branco.

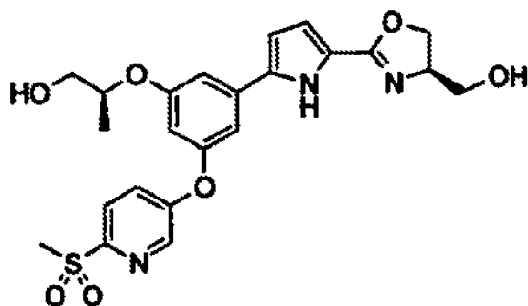
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 4,1, 10,4 Hz), 3,58-3,62 (2H, m), 3,97 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,10-4,15 (2H, m), 4,31-4,39 (2H, m), 4,56-4,60 (1H, m), 6,37 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,47 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 1,2, 1,4 Hz), 7,05 (1H, t,

$J = 1,8 \text{ Hz}$), 7,46 (1H, dd, $J = 2,8, 8,8 \text{ Hz}$), 8,05 (1H, dd, $J = 0,7, 8,8 \text{ Hz}$), 8,50 (1H, dd, $J = 0,7, 2,8 \text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 502,16431 (M+H)⁺.

(Exemplo 87)

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-(Hidroximetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



Dissolveu-se ((4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol (200 mg, 0,40 mmol) sintetizado no Exemplo (86c) em diclorometano (5 mL), seguido de arrefecimento até -78 °C, e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,80 mL, 0,80 mmol) sob atmosfera de azoto. Após a temperatura se ter elevado naturalmente e a agitação ter sido levada a cabo à temperatura ambiente durante 30 minutos, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio para neutralizar a solução reaccional, seguido de extracção com diclorometano (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 N e com uma solução aquosa saturada

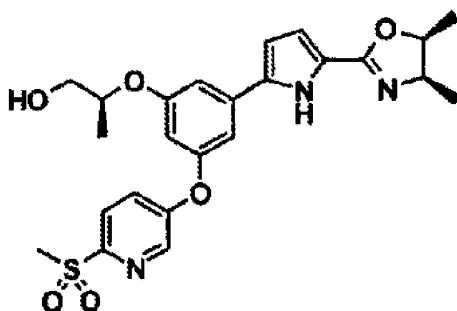
de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-4%) para produzir o composto desejado (143 mg, 74%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,65 (1H, dd, J = 3,5, 12,1 Hz), 3,74-3,80 (2H, m), 3,95 (1H, dd, J = 2,7, 12,2 Hz), 4,20 (1H, t, J = 6,8 Hz), 4,34-4,41 (1H, m), 4,41 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,57-4,61 (1H, m), 6,37 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,48 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,53 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,85 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,7 Hz).

MS (ESI) m/z : 488,14910 (M+H)⁺.

(Exemplo 88)

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-Dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(88a) (2R,3R)-3-aminobutan-2-ol

Dissolveu-se (2R,3R)-3-(dibenzilamino) butan-2-ol ($[\alpha]_D^{23}$ -82°, c: 1,60, solução em clorofórmio) (2,70 g, 10,0 mmol) sintetizado de acordo com um método conhecido do público (J. Org. Chem., 2006, 71, 6420.) em metanol (20 mL), e foi-lhe adicionado hidróxido de paládio em carbono (0,85 g), seguido de agitação a 60 psi e à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de hidrogénio. Após filtração através de Celite, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (0,73 g, rendimento 82%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,10 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,60-2,67 (1H, m), 3,31-3,37 (1H, m).

(88b) N-[(1R,2R)-2-Hidroxi-1-metilpropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveram-se ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico (2,00 g, 4,48 mmol) sintetizado no Exemplo (78k) e (2R,3R)-3-aminobutan-2-ol (0,94 g, 8,96 mmol) sintetizado no Exemplo (88a) em metanol (30 mL), e e foi-lhes adicionado cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio *n*-hidratado (2,84 g, 8,96 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 3 dias sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por

destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água (30 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (70 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-90%) para produzir o composto desejado (1,33 g, 57%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,23 (3H, t, J = 6,3 Hz), 1,27 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 3,9, 10,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,2, 10,3 Hz), 3,82-3,86 (1H, m), 4,05-4,09 (1H, m), 4,58-4,62 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 2,9, 3,9 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 2,3, 3,9 Hz), 6,86 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,05 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 2,8, 8,7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,83 (1H, br s).

(88c) 5-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-Dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

Dissolveu-se N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (1,33 g, 2,57 mmol) sintetizado no Exemplo (88b) em tetra-hidro-

furano (25 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfônico anidro (0,92 g, 5,14 mmol) e trietilamina (1,43 mL, 10,28 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 5 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (40 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 40%-70%) para produzir o composto desejado (0,95 g, rendimento 74%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,20 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 4,0, 10,4 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,1, 10,4 Hz), 4,24-4,29 (1H, m), 4,55-4,58 (1H, m), 4,79-4,84 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,56 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,83 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 2,8, 8,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,8 Hz).

(88d) (2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-Dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

Dissolveu-se 5-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-

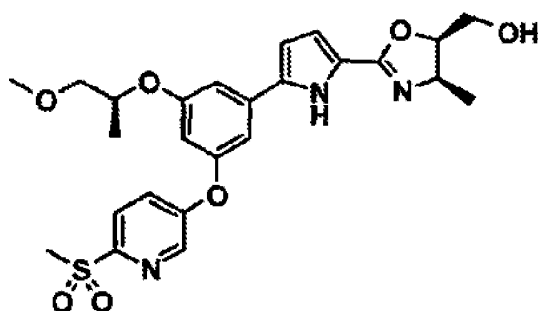
hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxifenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (0,95 g, 1,96 mmol) sintetizada no Exemplo (88c) em diclorometano (20 mL) e arrefeceu-se até -78 °C, e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 2,15 mL, 2,15 mmol) sob atmosfera de azoto. Após a temperatura se ter elevado naturalmente e a solução ter sido agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio para neutralizar a solução reaccional, seguido da extracção com diclorometano (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 70%-100%) para produzir o composto desejado (617 mg, 67%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,27 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,23 (3H, s), 3,81-3,83 (2H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 4,81-4,89 (1H, m), 6,24 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,44 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 1,2, 2,2 Hz), 6,92 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 486,17002 (M+H)⁺.

(Exemplo 89)

{ (4*R*, 5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol



(89a) (2*R*, 3*R*)-3-[(Difenilmetil)amino]-1-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-ol

Foram adicionados crivos moleculares 4A (10g) a diclorometano desidratado (200 mL). A este sistema foram adicionados tetraisopropóxido de titânio (8,8 mL, 30 mmol) e éster dietílico do ácido L-(+)-tartárico (6,2 mL, 36 mmol) a -20 °C, e a agitação foi levada a cabo à mesma temperatura durante 15 minutos. Foi-lhe adicionado (2*E*)-2-buten-1-ol (25 mL, 295 mmol), o qual estava dissolvido em diclorometano desidratado (50 mL), gota a gota a -20 °C, e a agitação foi levada a cabo à mesma temperatura durante 15 minutos. Subsequentemente, foi adicionado ao sistema hiperóxido de *t*-butilo (foi adicionado diclorometano para conduzir uma operação de separação da solução, seguido de outra adição de crivos moleculares 4A (5g) e de agitação

durante 20 minutos) (solução a 5-6 mol/L em decano, 100 mL, 0,5-0,6 mmol) a -20 °C, e a agitação foi levada a cabo a -20 °C durante 8,5 horas sob atmosfera de azoto, e a solução foi deixada repousar de um dia para o outro a -30 °C.

A este sistema foram adicionados *n*-tributilfosfina (75 mL, 300 mmol), tetraisopropóxido de titânio (135 mL, 460 mmol) e 1,1-difenilmetanamina (75 mL, 440 mmol) à temperatura ambiente, e a agitação foi levada a cabo à mesma temperatura durante 1 semana. À solução reaccional foi adicionada água (30 mL), e o depósito foi removido por filtração. Às águas mães foi adicionada água (400 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (1 L). O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 15%-40%) para produzir um líquido castanho-escuro.

Este líquido foi dissolvido em diclorometano (300 mL), e foram-lhe adicionados trietilamina (85 mL, 610 mmol) e cloreto de tri-isopropilsililo (50 mL, 234 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 dias. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (500 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (500 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação

sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (80,5 g, rendimento 64%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,96-1,07 (21H, m), 1,10 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,72-2,81 (1H, m), 3,28 (1H, br s), 3,56-3,63 (1H, m), 3,72 (1H, dd, $J = 10,2, 5,9$ Hz), 3,80 (1H, dd, $J = 10,2, 3,9$ Hz), 4,98 (1H, s), 7,15-7,20 (2H, m), 7,23-7,29 (4H, m), 7,34-7,40 (4H, m).

(89b) { (2*R*,3*R*)-3-Hidroxi-4-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-il}carbamato de benzilo

Dissolveu-se (2*R*,3*R*)-3-[(difenilmetil)amino]-1-[(tri-isopropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-ol (10,3 g, 24,1 mmol) sintetizado no Exemplo (89a) em etanol (40 mL), e foi-lhe adicionado paládio em carbono (3,20 g), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 6 horas sob atmosfera de hidrogénio. Após filtração através de Celite, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir um composto na forma de um líquido incolor.

Este foi dissolvido em água (40 mL) aquecido até 50 °C, e foram-lhe adicionados hidrogenocarbonato de sódio (4,50 g, 53,6 mmol) e cloroformato de benzilo (3,50 mL, 24,5 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 5 horas. Foi adicionado diclorometano (100 mL), e foi levada a cabo a extracção. A

fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-15%) para produzir o composto desejado (7,00 g, rendimento 73%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,04-1,09 (21H, m), 1,18 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,67 (1H, br s), 3,65-3,73 (2H, m), 3,77 (1H, dd, J = 10,0, 3,7 Hz), 3,86 (1H, br s), 5,10 (2H, s), 5,27 (1H, br s), 7,30-7,38 (5H, m).

(89c) 4-Nitrobenzoato de (5R,6S)-5,10-dimetil-3-oxo-1-fenil-9,9-di(propan-2-il)-2,8-dioxa-4-aza-9-silaundecan-6-ilo

Dissolveu-se {(2R,3R)-3-hidroxi-4-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-il}carbamato de benzilo (7,00 g, 17,7 mmol) sintetizado no Exemplo (89b) em tolueno (80 mL), e foram-lhe adicionados ácido 4-nitrobenzóico (6,10 g, 36,5 mmol) e trifenilfosfina (11,85 g, 45,2 mmol), seguido de arrefecimento até 0 °C. Sob atmosfera de azoto, foi adicionado azodicarboxilato de dietilo (solução a 40% em tolueno, 20,3 mL, 44,7 mmol) gota a gota ao longo de 10 minutos, e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica

(solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-15%) para produzir o composto desejado (7,90 g, rendimento 82%) na forma de um líquido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,96-1,09 (21H, m), 1,29 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,90-4,01 (1H, m), 4,25-4,32 (1H, m), 4,95-5,10 (3H, m), 5,13-5,20 (1H, m), 7,24-7,39 (5H, m), 8,14-8,21 (2H, m), 8,23-8,30 (2H, m).

**(89d) {(2*R*,3*S*)-3-Hidroxi-4-[(tripropan-2-ilsi-
lil)oxi]butan-2-il}carbamato de benzilo**

Dissolveu-se 4-nitrobenzoato de (5*R*,6*S*)-5,10-dimetil-3-oxo-1-fenil-9,9-di(propan-2-il)-2,8-dioxa-4-aza-9-silaundecan-6-ilo (7,90 g, 14,5 mmol) sintetizado no Exemplo (89c) em diclorometano (150 mL), e foi-lhe adicionado hidreto de di-isobutilalumínio (solução a 1,0 mol/L em hexano, 30,0 mL, 30,0 mmol), seguido de agitação a -40 °C durante 8 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi trazida de novo para 0 °C, e foi-lhe adicionado metanol (5,0 mL), seguido da adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 N (150 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-15%) para produzir o composto desejado (3,70 g, rendimento 65%) na forma de um líquido incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,01-1,13 (21H, m), 1,26 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,72 (1H, br s), 3,55-3,67 (2H, m), 3,73 (2H, br s), 5,10 (2H, s), 5,13 (1H, br s), 7,31-7,36 (5H, m).

(89e) (2*S*, 3*R*)-3-amino-1-[(tripropan-2-ilsilil)-oxi]butan-2-ol

Dissolveu-se {(2*R*, 3*S*)-3-hidroxi-4-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-il}carbamato de benzilo (3,70 g, 9,35 mmol) sintetizado no Exemplo (89d) em etanol (30 mL), e foi-lhe adicionado paládio em carbono (1,00 g), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 8 horas sob atmosfera de hidrogénio. Após filtração através de Celite, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (2,65 g, rendimento ~100%) na forma de um líquido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,04-1,14 (24H, m), 2,95-3,02 (1H, m), 3,30-3,35 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J = 9,8, 6,3 Hz), 3,76 (1H, dd, J = 9,8, 4,3 Hz).

(89f) N-{(1*R*, 2*S*)-2-Hidroxi-1-metil-3-[(triisopropilsilil)oxi]propil}-5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida

Dissolveram-se ácido 5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (1,20 g, 2,69 mmol) sintetizado no

Exemplo (78k), (2*S*,3*R*)-3-amino-1-[(tripropan-2-ilsilil)-oxi]butan-2-ol (1,08 g, 4,11 mmol) sintetizado no Exemplo (89e), HOBT·H₂O (0,44 g, 3,23 mmol) e N-metilmorfolina (0,59 mL, 5,38 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 mL), e foi-lhe adicionado WSCI·HCl (0,62 g, 3,23 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 18 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (60 mL). Após lavagem com ácido clorídrico a 1 N, com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, a secagem foi levada a cabo sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-50%) para produzir o composto desejado (1,69 g, 91%) na forma de um pó branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,03-1,13 (21H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 4,0, 10,3 Hz), 3,54-3,61 (2H, m), 3,73-3,78 (2H, m), 4,14-4,18 (1H, m), 4,56-4,60 (1H, m), 6,31 (1H, br m), 6,49 (1H, dd, J = 2,9, 3,9 Hz), 6,57-6,60 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 1,5, 2,3 Hz), 7,02 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,52 (1H, br s).

(89g) 5-(3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4*R*,5*R*)-4-metil-5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metil-sulfonil)piridina

Dissolveu-se N-[(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-metil-3-[(triisopropilsilil)oxi]propil]-5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida (1,69 g, 2,45 mmol) sintetizado no Exemplo (89f) em tetra-hidrofurano (25 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfônico anidro (0,88 g, 4,90 mmol) e trietilamina (1,37 mL, 9,80 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 5 horas sob atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (40 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (60 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-50%) para produzir o composto desejado (1,23 g, rendimento 75%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,04-1,14 (21H, m), 1,34 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 4,0, 10,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,1,10,3 Hz), 3,94 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,37-4,41 (1H, m), 4,56-4,60 (1H, m), 4,65-4,69 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,56 (1H, t,

$J = 2,1$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,85 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 2,8, 8,6$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

(89h) { (4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol

Dissolveu-se 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4R,5R)-4-metil-5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (1,23 g, 1,83 mmol) sintetizada no Exemplo (89g) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutilamónio (solução a 1,0 mol/L em tetra-hidrofurano, 2,11 mL, 2,11 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 90%-100%) para produzir o composto desejado (715 mg, rendimento 76%) na forma de um sólido branco.

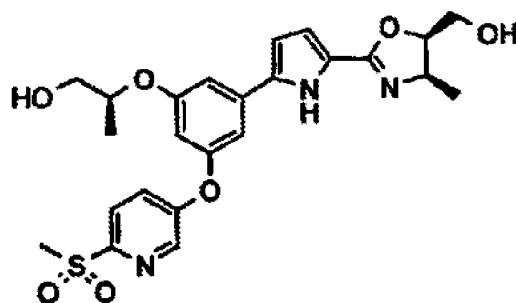
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,31 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,50 (1H, dd, $J = 3,9, 10,3$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J = 6,3, 10,3$ Hz),

3,85 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,36-4,42 (1H, m), 4,53-4,48 (1H, m), 4,70-4,76 (1H, m), 6,50 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,57 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 6,84 (1H, t, 1,8 Hz), 7,00 (1H, t, 1,8 Hz), 7,43 (1H, dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 516,17829 (M+H)⁺.

(Exemplo 90)

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5R)-5-(Hidroximetil)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



Dissolveu-se { (4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il} metanol (200 mg, 0,39 mmol) sintetizado no Exemplo (89h) em diclorometano (5 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,78 mL, 0,78 mmol) a -78 °C sob atmosfera de azoto, e subsequentemente a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente e a agitação foi levada a cabo durante 45 minutos. À solução reaccional foi adicionada uma solução

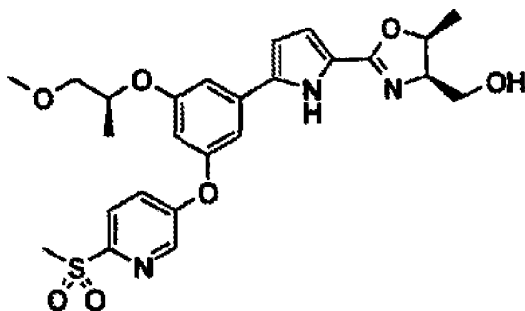
aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-4%) para produzir o composto desejado (87 mg, rendimento 45%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (6H, t, J = 5,9 Hz), 3,23 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 4,9 Hz), 3,85 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,41 (1H, dt, J = 16,3, 7,1 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 11,5, 5,6 Hz), 4,73-4,77 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,81 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,44 (1H, s).

MS (ESI) *m/z*: 502,16510 (M+H)⁺.

(Exemplo 91)

{(4*R*,5*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol



(91a) N-[(1R,2R)-2-Hidroxi-1-(hidroximetil)-propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveram-se ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico (1,20 g, 2,69 mmol) sintetizado no Exemplo (78k) e L-treoninol (0,57 g, 5,38 mmol) disponível comercialmente em metanol (25 mL), e foi-lhe adicionado cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio *n*-hidratado (1,70 g, 5,38 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 3,5 horas sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi diluído com acetato de etilo (100 mL). Após lavagem com ácido clorídrico a 1 N, com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, a secagem foi levada a cabo sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-6%) para produzir o composto desejado (883 mg, 62%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,23 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,4, 10,4 Hz), 3,87 (2H, d, J = 4,0 Hz), 3,97-4,03 (1H, brm), 4,22-4,26

(1H, m), 4,55-4,58 (1H, m), 6,49 (1H, dd, $J = 2,8, 3,9$ Hz), 6,57 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 6,86 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 7,02 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 10,05 (1H, brs).

(91b) N-[(1R,2R)-2-Hidroxi-1-{[(tri-isopropil-silil)oxi]metil}propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveram-se N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (883 mg, 1,65 mmol) sintetizado no Exemplo (91a), trietilamina (1,15 mL, 8,27 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (404 mg, 3,31 mmol) em diclorometano (20 mL), e foi-lhes adicionado cloreto de tri-isopropilsililo (0,60 mL, 2,81 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 20 horas sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-60%) para produzir o composto desejado (1,03 g, 90%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,05-1,08 (18H, m), 1,09-1,16 (3H, m), 1,23 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, $J = 4,0, 10,2$ Hz), 3,60 (1H, dd, $J = 6,2, 10,4$ Hz),

3,99-4,04 (1H, m), 4,03-4,06 (2H, m), 4,30-4,35 (1H, m), 4,56-4,61 (1H, m), 6,51 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,59 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,62-6,66 (2H, m), 6,85 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,49 (1H, brs).

(91c) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4R,5S)-5-metil-4-{[(tri-isopropilsilil)oxi]metil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina

Dissolveu-se N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-{[(tri-isopropilsilil)oxi]metil}propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrolo-2-carboxamida (1,03 g, 1,49 mmol) sintetizado no Exemplo (91b) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfônico anidro (0,54 g, 2,99 mmol) e trietilamina (0,83 mL, 5,97 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 4,5 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-50%) para produzir o composto desejado (901 mg, rendimento 90%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,03-1,13 (21H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,52 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 3,9, 10,4 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,2, 10,5 Hz), 3,81 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 3,9, 10,4 Hz), 4,21-4,25 (2H, m), 4,56-4,59 (1H, m), 4,89-4,93 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,56 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,84 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz).

(91d) { (4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol

Dissolveu-se 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(4R,5S)-5-metil-4-{[(tri-isopropilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-2-(metilsulfonil)piridina (901 mg, 1,34 mmol) sintetizada no Exemplo (91c) em tetra-hidrofurano (15 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutylamónio (solução a 1 mol/L em tetra-hidrofurano, 1,54 mL, 1,54 mmol) a 0 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de

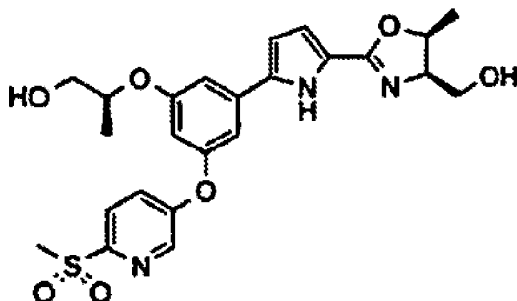
eluição: acetato de etilo/hexano = 80%-100%) para produzir o composto desejado (578 mg, rendimento 84%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 4,1, 10,4 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,1, 10,4 Hz), 3,77 (1H, dd, J = 6,2, 11,2 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 3,7, 11,8 Hz), 4,22-4,27 (1H, m), 4,54-4,61 (1H, m), 4,83-4,90 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,55 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,90 (1H, t, 1,8 Hz), 7,07 (1H, t, 1,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 2,8, 8,7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,8 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 516,17933 (M+H)⁺.

(Exemplo 92)

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*, 5*S*)-4-(Hidroximetil)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



Dissolveu-se { (4*R*, 5*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}meta-

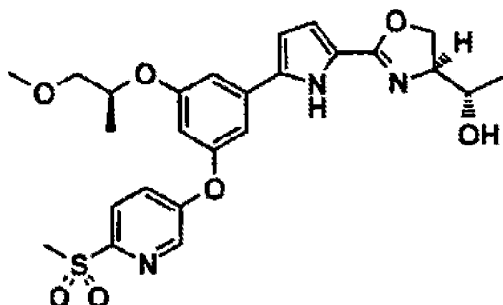
nol (178 mg, 0,35 mmol) sintetizado no Exemplo (91d) em diclorometano (5 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,70 mL, 0,70 mmol) a -78 °C, e subsequentemente a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente e a agitação foi levada a cabo durante 45 minutos. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-4%) para produzir o composto desejado (142 mg, rendimento 82%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,23 (3H, s), 3,76-3,87 (4H, m), 4,22-4,27 (1H, m), 4,53-4,60 (1H, m), 4,92-4,84 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,48 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,87 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,02 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,7 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 502,16583 (M+H)⁺.

(Exemplo 93)

(1S)-1-[(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi]-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il]etanol



(93a) N-[(1*S*,2*S*)-2-Hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida

Dissolveram-se ácido 5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (1,20 g, 2,69 mmol) sintetizado no Exemplo (78k), D-treoninol (0,34 g, 3,23 mmol) disponível comercialmente, HOBT·H₂O (0,40 g, 3,23 mmol) e N-metilmorfolina (0,59 mL, 5,38 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 mL), e foi-lhes adicionado WSCI·HCl (0,62 g, 3,23 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 20 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (60 mL). Após lavagem com ácido clorídrico a 1 N, com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, a secagem foi levada a cabo sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclo-

rometano = 0%-7%) para produzir o composto desejado (1,24 g, 86%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,4 Hz), 3,90-3,91 (2H, m), 3,98-4,03 (1H, brm), 4,23-4,29 (1H, m), 4,56-4,60 (1H, m), 6,50 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,58 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,66 (1H, brm), 6,69-6,70 (1H, m), 6,85 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,03 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,77 (1H, br s).

(93b) (1S)-1-[(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il]etanol

Dissolveu-se N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (1,24 g, 2,32 mmol) sintetizado no Exemplo (93a) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfônico anidro (0,63 g, 3,49 mmol) e trietilamina (0,97 mL, 6,97 mmol) a 0 °C, seguido de agitação durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A temperatura foi elevada naturalmente, e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de agitação a 50 °C durante 2 horas. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio,

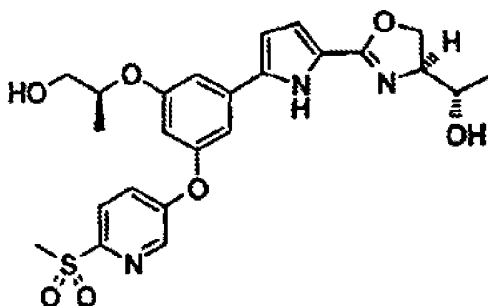
e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-100%) para produzir o composto desejado (800 mg, rendimento 67%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 4,0, 10,3 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 6,3, 10,3 Hz), 3,71 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,08-4,14 (2H, m), 4,41-4,44 (1H, m), 4,54-4,59 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,56 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,86 (1H, t, 2,0 Hz), 7,05 (1H, t, 1,9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,8 Hz).

MS (ESI) m/z : 516,17981 (M+H)⁺.

(Exemplo 94)

(2S)-2-[3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-Hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il)-5-{[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]oxi}fenoxi]propan-1-ol



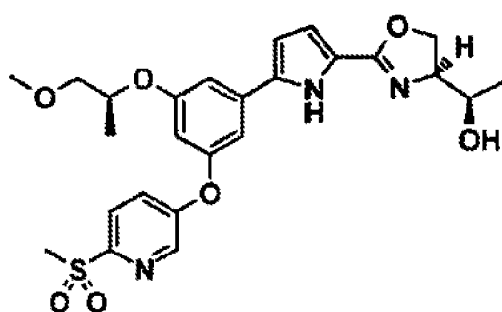
Dissolveu-se (1*S*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol (187 mg, 0,36 mmol) sintetizado no Exemplo (93b) em diclorometano (5 mL) e subsequentemente arrefeceu-se até -78 °C, e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,73 mL, 0,73 mmol) sob atmosfera de azoto. A temperatura foi elevada naturalmente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, e subsequentemente foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio para neutralizar a solução reaccional, seguido da extracção com diclorometano (70 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 N e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-4%) para produzir o composto desejado (134 mg, 74%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,28 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,22 (3H, s), 3,72-3,81 (3H, m), 4,13-4,19 (2H, m), 4,42-4,45 (1H, m), 4,59-4,65 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,45 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,72 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,83 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,7 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 502,16521 (M+H)⁺.

(Exemplo 95)

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol



(95a) N-[(1S,2R)-2-Hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveram-se ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico (1,47 g, 3,29 mmol) sintetizado no Exemplo (78k), D-allo-treoninol (0,52 g, 4,94 mmol) disponível comercialmente, HOBT·H₂O (0,49 g, 3,62 mmol) e N-metilmorfolina (0,72 mL, 6,58 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL), e foi-lhes adicionado WSCI·HCl (0,76 g, 3,95 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 5,5 horas sob atmosfera de azoto.

À solução reaccional foi adicionada uma solução

aquosa saturada de cloreto de sódio (40 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (70 mL). Após lavagem com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, a secagem foi levada a cabo sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-6%) para produzir o composto desejado (1,42 g, 81%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,84-2,86 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,3, 10,3 Hz), 3,80-3,84 (1H, br m), 3,92-3,96 (1H, m), 4,07-4,11 (2H, br m), 4,54-4,59 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J = 2,9, 3,9 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,3, 3,9 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,86 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 2,8, 8,7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,94 (1H, br s).

(95b) (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol

Dissolveu-se N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metil-

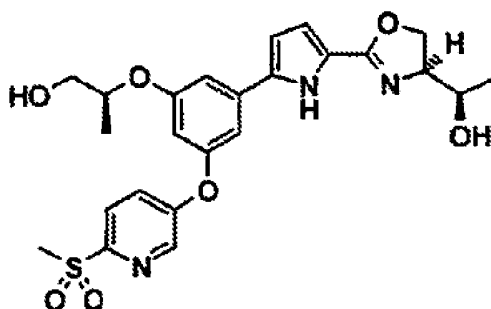
sulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida (1,42 g, 2,66 mmol) sintetizada no Exemplo (95a) em tetra-hidrofurano (25 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfônico anidro (0,72 g, 3,99 mmol) e trietilamina (1,11 mL, 7,98 mmol) a 0 °C, seguido de agitação durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A temperatura foi elevada naturalmente, e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de agitação a 50 °C durante 2 horas. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), e a solução foi separada com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-100%) para produzir o composto desejado (758 mg, rendimento 55%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 4,0, 10,4 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 6,2, 10,4 Hz), 4,20-4,27 (4H, m), 4,56-4,62 (1H, m), 6,36 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,41 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,90 (1H, t, 1,8 Hz), 7,07 (1H, t, 1,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 2,8, 8,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,8 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 516,17893 (M+H)⁺.

(Exemplo 96)

(2*S*)-2-[3-(5-{(4*S*)-4-[(1*R*)-1-Hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il}-1*H*-pirrol-2-il)-5-{[6-(metilsulfo-nil)piridin-3-il]oxi}fenoxi]propan-1-ol



Dissolveu-se (1*R*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol (178 mg, 0,35 mmol) sintetizado no Exemplo (95b) em dicloro-metano (5 mL) e subsequentemente arrefeceu-se até -78 °C, e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,69 mL, 0,69 mmol) sob atmosfera de azoto. A temperatura foi elevada naturalmente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, e subsequentemente foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio para neutralizar a solução reaccional, seguido de extracção com diclorometano (70 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 N e com uma solução aquosa satu-rada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por

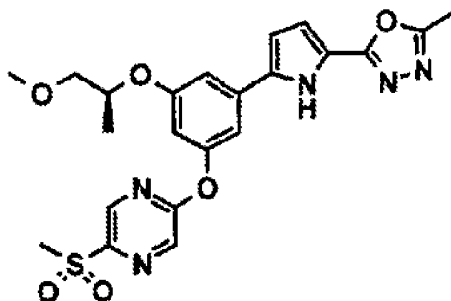
destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-4%) para produzir o composto desejado (132 mg, 76%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,19 (3H, d, 6,3 Hz), 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,73-3,81 (2H, m), 4,17-4,25 (2H, m), 4,32 (1H, s), 4,34 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,57-4,61 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,87 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 2,8, 8,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,8 Hz).

MS (ESI) m/z : 502,16427 (M+H)⁺.

(Exemplo 97)

2-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,9-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-5-(metilsulfonil)pirazina



(97a) 5-(Metilsulfanil)pirazin-2-amina

Dissolveu-se 2-aminopirazina (50,8 g, 0,53 mol)

em diclorometano (1,0 L), e foi-lhe adicionada N-bromo-succinimida (97,9 g, 0,55 mol) a 0 °C ao longo de 30 minutos, seguido de agitação a 0 °C durante 2,5 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi trazida de novo para a temperatura ambiente, e o depósito foi removido por filtração. O depósito que foi removido por filtração foi lavado com acetato de etilo. As águas mães foram recolhidas, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. Esta operação foi repetida duas vezes para originar umas águas mães, das quais o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir um composto na forma de um sólido amarelo.

Este foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (300 mL), e foi-lhe adicionado tiometóxido de sódio (75,0 g, 1,07 mol), seguido de agitação a 100 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi trazida de novo para a temperatura ambiente, e foi-lhe adicionada água (1,5 L), seguida da extracção com acetato de etilo (1,0 L). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 20%-30%) para produzir o composto desejado (42,5 g, rendimento 56%) na forma de um sólido laranja.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,52 (3H, s), 4,41 (2H, br s), 7,92 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,98 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(97b) 2-Cloro-5-(metilsulfanil)pirazina

Dissolveu-se nitrito de sódio (50,9 g, 0,74 mol) em água (150 mL), seguido da adição gota a gota a uma solução aquosa de ácido clorídrico a 5 N (1,0 L) a 0 °C ao longo de 1 hora. Subsequentemente foi-lhe adicionada 5-(metilsulfanil)pirazin-2-amina (40,4 g, 0,28 mol) sintetizada no Exemplo (97a) a 0 °C ao longo de 40 minutos, e a agitação foi levada a cabo a 0 °C durante 1 hora. A solução reaccional foi trazida de novo para a temperatura ambiente, e foi-lhe adicionada água (500 mL), seguido da extracção com acetato de etilo (1,0 L). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-20%) para produzir o composto desejado (11,9 g, rendimento 26%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,57 (3H, s), 8,24 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,39 (1H, d, J = 1,2 Hz).

(97c) 2-Cloro-5-(metilsulfonil)pirazina

Dissolveu-se 2-cloro-5-(metilsulfanil)pirazina (10,82 g, 67,4 mmol) sintetizada no Exemplo (97b) em diclorometano (200 mL), e foi-lhe adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico (aproximadamente 65%, 37,4 g, aproximadamente

140 mmol) lentamente a 0 °C, seguido de agitação a 0 °C durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. Foi-lhes adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (300 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (400 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-50%) para produzir o composto desejado (10,1 g, rendimento 78%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,27 (3H, s), 8,70 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,09 (1H, d, J = 1,2 Hz).

(97d) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxilato de benzilo

Dissolveram-se 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrólo-1,2-dicarboxilato de 2-benzilo 1-*t*-butilo (3,40 g, 7,06 mmol) sintetizado no Exemplo (78 g) e 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (1,92 g, 7,06 mmol) sintetizada no Exemplo (97c) em acetonitrilo (35 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (2,93 g, 21,2 mmol), seguido de aquecimento até refluxo durante 11 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até À temperatura ambiente, e foi-lhe adicionada água (100 mL), seguido da extracção duas vezes com acetato de etilo

(50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-50%).

O sólido castanho resultante (3,85 g) foi dissolvido em diclorometano (5 mL), e foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético (5 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-60%) para produzir o composto desejado (3,58 g, rendimento 88%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 10,3, 3,9 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,3, 5,9 Hz), 4,57-4,61 (1H, m), 5,34 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J = 3,9, 2,9 Hz), 6,70 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,93 (1H, t, J = 1,5 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 3,9, 2,4 Hz), 7,06 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,34-7,45 (5H, m), 8,50 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,18 (1H, s).

(97e) Ácido 5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico

Dissolveu-se 5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de benzilo (3,58 g, 6,66 mmol) sintetizado no Exemplo (97d) em metanol (100 mL), e foi-lhe adicionado um catalisador de paládio em carbono a 10% (2,00 g), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas sob atmosfera de hidrogénio. O catalisador de paládio em carbono foi removido por filtração através de Celite, seguido de lavagem com tetra-hidrofurano. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (2,56 g, 86%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,22 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 9,4, 5,9 Hz), 4,72 (1H, s), 6,49 (1H, s), 6,66 (1H, s), 6,99 (2H, s), 7,29 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,79 (1H, s), 10,23 (1H, br s).

(97f) 2-{3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenoxi}-5-(metilsulfonil)pirazina

Dissolveram-se ácido 5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-

pirrolo-2-carboxílico (700 mg, 1,56 mmol) sintetizado no Exemplo (97e) e 4-dimetilaminopiridina (172 mg, 1,41 mmol) em diclorometano (15 mL), e foram-lhe adicionados WSCI·HCl (689 mg, 3,60 mmol) e aceto-hidrazida (255 mg, 3,44 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 14 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (50 mL), e lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seguido da secagem sobre sulfato de magnésio anidro, e subsequentemente o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

O sólido amarelo resultante (788 mg) foi dissolvido em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados cloreto de *p*-tolueno-sulfonilo (597 mg, 3,13 mmol) e trietilamina (0,87 mL, 6,26 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 6 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (456 mg, rendimento 60%) na forma de um sólido amarelo pálido.

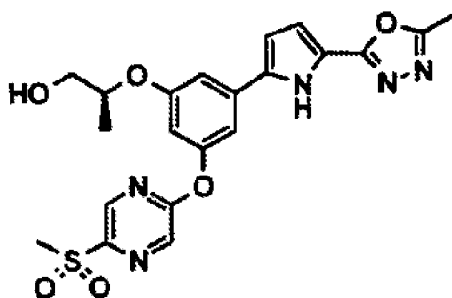
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,36 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,59

(3H, s), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,53 (1H, dd, $J = 10,4, 4,1$ Hz), 3,61 (1H, dd, $J = 10,2, 5,9$ Hz), 4,56-4,63 (1H, m), 6,59 (1H, t, $J = 3,1$ Hz), 6,69 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,86 (1H, dd, $J = 3,7, 2,5$ Hz), 6,95 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 7,08 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,81 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 9,43 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 486,14274 (M+H)⁺.

(Exemplo 98)

(2S)-2-(3-[5-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)-propan-1-ol



Dissolveu-se 2-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]fenoxi}-5-(metilsulfonil)pirazina (382 mg, 0,79 mmol) sintetizada no Exemplo (97f) em diclorometano (10 mL), foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 1,58 mL, 1,58 mmol) a -78 °C sob atmosfera de azoto. Subsequentemente, a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente, seguido de agitação durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio,

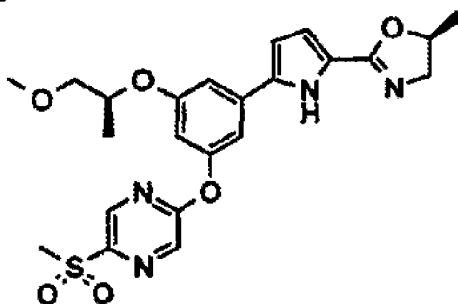
e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (219 mg, rendimento 59%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,59 (3H, s), 2,70 (1H, br s), 3,25 (3H, s), 3,79-3,82 (2H, m), 4,54-4,61 (1H, m), 6,57 (1H, t, J = 3,1 Hz), 6,63 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 3,7, 2,5 Hz), 6,96 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,84 (1H, br s).

MS (ESI) *m/z*: 472,12965 (M+H)⁺.

(Exemplo 99)

2-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina



Dissolveram-se ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-

etoxil]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (700 mg, 1,56 mmol) sintetizado no Exemplo (97e) e 4-dimetilaminopiridina (96 mg, 0,78 mmol) em diclorometano (20 mL), e foram-lhe adicionados WSCI·HCl (480 mg, 2,50 mmol) e (*R*)-1-amino-2-propanol (283 µL, 3,60 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 14 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (60 mL), lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-8%).

O sólido branco resultante (546 mg) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (15 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (377 mg, 2,16 mmol) e trietilamina (0,45 mL, 3,25 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 4 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de

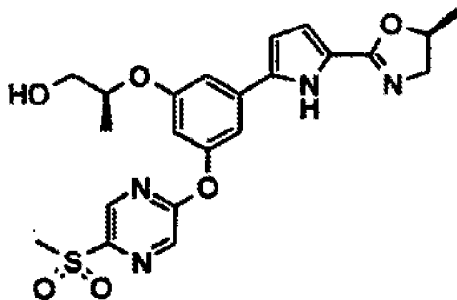
eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (509 mg, rendimento 67%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,42 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,49-3,62 (3H, m), 4,07 (1H, dd, J = 13,5, 8,8 Hz), 4,53-4,61 (1H, m), 4,79-4,87 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,65 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,91 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,06 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,49 (1H, s), 8,81 (1H, s).

MS (ESI) *m/z*: 487,16506 (M+H)⁺.

(Exemplo 100)

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{ [5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



Dissolveu-se 2-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina (426 mg, 0,88 mmol) sintetizada no Exemplo 99 em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L

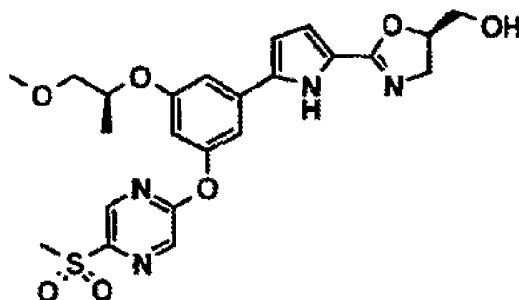
em diclorometano, 1,76 mL, 1,76 mmol) a -78 °C sob atmosfera de azoto. Subsequentemente a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente, seguido de agitação durante 1,5 horas. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (243 mg, rendimento 59%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,44 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,25 (3H, s), 3,56 (1H, dd, J = 13,9, 7,2 Hz), 3,80 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 14,1, 9,4 Hz), 4,61 (1H, q, J = 5,6 Hz), 4,86 (1H, dt, J = 11,6, 4,5 Hz), 6,47 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,50 (1H, s), 6,75 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,89 (1H, s), 6,99 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,2 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 473,14774 (M+H)⁺.

(Exemplo 101)

{ (5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol



(101a) N-[(2S)-2,3-Di-hidroxipropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrolo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (1,07 g, 2,39 mmol) sintetizado no Exemplo (97e) em diclorometano (20 mL), e foram-lhe adicionados WSCI·HCl (732 mg, 3,82 mmol), (S)-(-)-3-amino-1,2-propanodiol (500 mg, 5,49 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (146 mg, 1,19 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 25 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com acetato de etilo (50 mL), lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o produto desejado (666 mg, 54%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (4H, d, J = 6,1 Hz), 3,24 (4H, s), 3,42 (3H, s), 3,53 (1H, dd, J = 10,3, 3,9 Hz),

3,59-3,63 (5H, m), 3,84-3,87 (1H, m), 4,58 (1H, dt, $J = 11,7, 5,2$ Hz), 6,41 (1H, s), 6,50 (1H, t, $J = 3,2$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 3,7, 2,7$ Hz), 6,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,95 (1H, s), 7,08 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,79 (1H, s).

(101b) N-{(2S)-2-Hidroxi-3-[(tri-isopropilsilil)-oxi]propil}-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metil-sulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se N-[(2S)-2,3-di-hidroxipropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (666 mg, 1,28 mmol) sintetizada no Exemplo (101a) em diclorometano (20 mL), e foram-lhe adicionados trietilamina (0,89 mL, 6,40 mmol), cloreto de tri-isopropilsililo (410 μ L, 1,92 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (234 mg, 1,92 mmol), seguido de agitação durante 14 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (50 mL), lavada com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-60%) para produzir o produto desejado (558 mg, 64%) na forma de um sólido branco.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,06-1,15 (21H, m), 1,35 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,13 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, $J = 10,3, 3,9$ Hz), 3,60 (1H, dd,

$J = 10,3, 6,8 \text{ Hz}$), $3,68 \text{ (1H, dd, } J = 10,0, 6,1 \text{ Hz)}$, $3,73 \text{ (1H, td, } J = 7,0, 3,1 \text{ Hz)}$, $3,77 \text{ (1H, dd, } J = 10,0, 4,6 \text{ Hz)}$, $3,87 \text{ (1H, s)}$, $4,58 \text{ (1H, dd, } J = 10,3, 6,3 \text{ Hz)}$, $6,33 \text{ (1H, t, } J = 5,6 \text{ Hz)}$, $6,50 \text{ (1H, t, } J = 3,2 \text{ Hz)}$, $6,60 \text{ (1H, t, } J = 3,2 \text{ Hz)}$, $6,67 \text{ (1H, s)}$, $6,92 \text{ (1H, s)}$, $7,06 \text{ (1H, s)}$, $8,50 \text{ (1H, d, } J = 1,0 \text{ Hz)}$, $8,81 \text{ (1H, d, } J = 1,0 \text{ Hz)}$, $9,44 \text{ (1H, s)}$.

(101c) 2-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{5-[(5R)-5-{[(tri-isopropilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)-pirazina

Dissolveu-se N-{(2S)-2-hidroxi-3-[(tri-isopropilsilil)oxi]propil}-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (558 mg, 0,82 mmol) sintetizada no Exemplo (101b) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (287 mg, 1,65 mmol) e trietilamina (0,34 mL, 2,47 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 6 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada água (40 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto

desejado (496 mg, rendimento 94%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,00-1,13 (21H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,6, 3,9 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 3,83-4,04 (4H, m), 4,57 (1H, td, J = 6,3, 4,3 Hz), 4,72-4,79 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,65 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,90 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,05 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,2 Hz).

(101d) { (5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metil-etoxi]-5-{ [5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol

Dissolveu-se 2-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5R)-5-{[(tri-isopropilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)-pirazina (496 mg, 0,82 mmol) sintetizada no Exemplo (101c) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutylamónio (solução a 1,0 mol/L em tetra-hidrofurano, 0,82 mL, 0,82 mmol), seguido de agitação durante 2 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada água (40 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia.

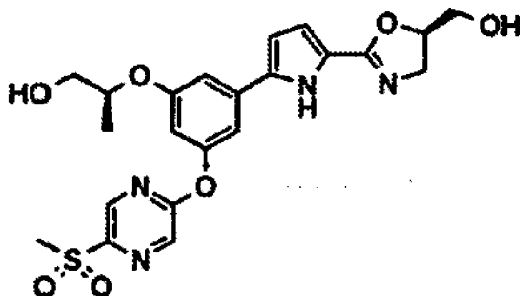
tografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (133 mg, rendimento 35%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,4, 4,1 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,71 (1H, dd, J = 12,5, 5,5 Hz), 3,79 (1H, dd, J = 14,3, 7,6 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,5, 3,1 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 14,3, 10,0 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 10,0, 5,7 Hz), 4,85-4,78 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,93 (1H, s), 7,06 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,6 Hz).

MS (ESI) m/z: 503,15918 (M+H)⁺.

(Exemplo 102)

(2S)-2-(3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



Dissolveu-se {(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol (105 mg,

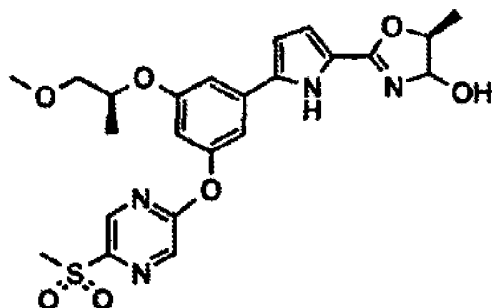
0,21 mmol) sintetizado no Exemplo (101d) em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 315 µL, 0,315 mmol) a -78 °C sob atmosfera de azoto, e subsequentemente a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente, seguido de agitação durante 1 hora. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-7,5%) para produzir o composto desejado (67 mg, rendimento 66%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,70-3,91 (5H, m), 4,03 (1H, dd, J = 14,1, 9,8 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 10,6, 5,9 Hz), 4,85-4,78 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,58 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,92 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,2 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 489,14448 (M+H)⁺.

(Exemplo 103)

(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-ol

**(103a) L-Treoninato de benzilo**

Dissolveu-se L-treonina (21,2 g, 178 mmol) em tolueno (100 mL), e foram-lhe adicionados álcool benzílico (100 mL, 966 mmol) e ácido *p*-tolueno-sulfônico mono-hidratado (35,0 g, 194 mmol), seguido de aquecimento até refluxo durante 17 horas sob atmosfera de azoto. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foi-lhes adicionada água (200 mL), seguido de lavagem três vezes com acetato de etilo (100 mL). À fase aquosa foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo três vezes com acetato de etilo (100 mL). Após a fase orgânica ter sido lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, a secagem foi levada a cabo sobre sulfato de magnésio anidro, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-15%) para produzir o produto desejado (10,6 g, rendimento 28%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,22 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,30 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,49 (1H, br s), 5,19 (2H, s), 7,34-7,39 (5H, m).

(103b) N-{[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metoxietoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-L-treoninato de benzilo

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-{[5-[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico (9,49 g, 21,2 mmol) sintetizado no Exemplo (97e) em N,N-dimetilformamida (200 mL), e foram-lhe adicionados L-treoninato de benzilo (4,44 g, 21,2 mmol) sintetizado no Exemplo (103a), WSCI·HCl (4,88 g, 25,5 mmol), HOBT·H₂O (3,15 g, 23,3 mmol) e N-metilmorfolina (4,66 mL, 42,4 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (200 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 70%-100%) para produzir o produto desejado (13,5 g, rendimento ~100%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,27 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 4,3, 10,2 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,44 (1H, m), 4,59 (1H, m), 4,81 (1H, dd, J = 2,7, 8,6 Hz), 5,21 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,25 (1H, d, J = 12,5 Hz), 6,52

(1H, t, J = 3,9 Hz), 6,67 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,71 (1H, brd, J = 8,6 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2,4, 3,9 Hz), 6,94 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,08 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,33-7,38 (5H, m), 8,49 (2H, m), 8,81 (2H, m), 9,63 (1H, br s).

(103c) (4S,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metoxi-etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de benzilo

Dissolveu-se N-{[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metoxi-etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil}-L-treoninato de benzilo (13,5 g, 21,2 mmol) sintetizado no Exemplo (103b) em diclorometano (150 mL), e arrefeceu-se até -78 °C. Foi-lhe adicionado bis(2-metoxi-etil)amino trifluoreto de enxofre (5,47 mL, 29,7 mmol) gota a gota, e a agitação foi levada a cabo a -78 °C durante 40 minutos. Foi adicionado carbonato de potássio (5,86 g, 42,4 mmol), e a agitação foi levada a cabo durante 1,5 horas com a temperatura sendo elevada gradualmente até à temperatura ambiente. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (100 mL) a 0 °C, e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 40%-70%) para produzir o

produto desejado (9,68 g, rendimento 74%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,58 (1H, m), 4,94 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,02 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 12,1 Hz), 5,24 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,51 (1H, t, J = 3,9 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,78 (1H, t, J = 3,9 Hz), 6,94 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,08 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,35-7,39 (5H, m), 8,48 (2H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (2H, d, J = 1,2 Hz).

(103d) (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-ol

Dissolveu-se (4S,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metoxietoksi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazolo-4-carboxilato de benzilo (1,53 g, 2,47 mmol) sintetizado no Exemplo (103c) em tetra-hidrofurano (50 mL), e foi-lhe adicionado um catalisador de paládio em carbono a 10% (600 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2,5 horas sob atmosfera de hidrogénio. O catalisador de paládio em carbono foi removido por filtração através de Celite, seguido de lavagem com acetato de etilo. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

O resíduo resultante foi dissolvido em acetonitrilo (60 mL), e foi-lhe adicionada uma solução de

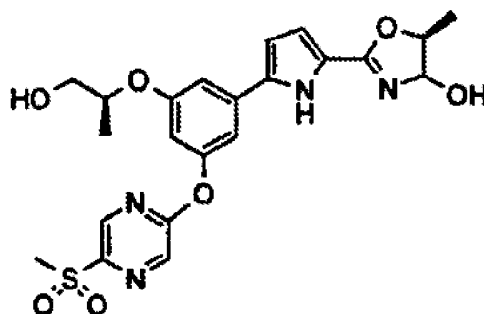
nittrato de amónio cérico(IV) (2,03 g, 3,70 mmol) em água (30 mL) gota a gota a 0 °C. Após agitação à temperatura ambiente durante 17 horas sob atmosfera de azoto, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 70%-100%) para produzir o produto desejado (645 mg, rendimento 52%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,37 (6/3H, d, J = 6,7 Hz), 1,47 (3/3H, d, J = 6,7 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 4,3, 10,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,50-4,66 (2H, m), 5,39 (2/3H, d, J = 3,1 Hz), 5,66 (1/3H, d, J = 6,7 Hz), 6,50 (1H, brd, J = 3,9 Hz), 6,65 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,82 (1H, brd, J = 3,9 Hz), 6,94 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,08 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,48 (2H, d, J = 1,2 Hz), 8,80 (2H, d, J = 1,2 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 503,16004 (M+H)⁺.

(Exemplo 104)

(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoksi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-ol



Dissolveu-se (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-ol (410 mg, 0,816 mmol) sintetizado no Exemplo (103d) em diclorometano (20 mL), e arrefeceu-se até -78 °C. Foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 2,04 mL, 2,04 mmol), e a agitação foi levada a cabo durante 2 horas com a temperatura sendo elevada gradualmente até à temperatura ambiente. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-10%) para produzir o produto desejado (362 mg, rendimento 91%) na forma de um sólido branco.

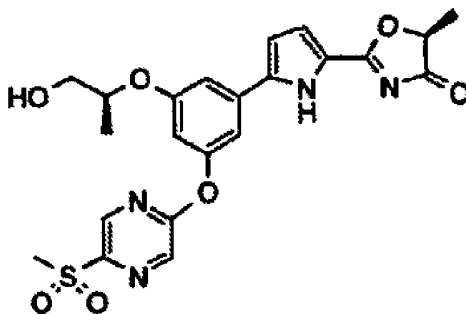
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,38 (6/3H, d, J = 6,7 Hz), 1,49 (3/3H, d, J = 6,7 Hz), 3,23 (3H, s), 3,76 (2H, brd, J = 5,5 Hz), 4,51-4,57 (2H, m), 5,39 (2/3H, d, J = 3,5 Hz), 5,66 (1/3H, d, J = 6,7 Hz),

6,49 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,61 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,94 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,06 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 8,47 (2H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,78 (2H, d, $J = 1,2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 489,14439 ($M+H$)⁺.

(Exemplo 105)

(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4(5H)-ona



(105a) (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4(5H)-ona

Dissolveu-se (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-ol (80,0 mg, 0,159 mmol) sintetizado no Exemplo (103d) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados dicromato de piridínio (240 mg, 0,638 mmol) e crivos moleculares 4A (200 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas

sob atmosfera de azoto. Após filtração através de Celite, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-70%) para produzir o produto desejado (44,1 mg, rendimento 55%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,36 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,25 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,52 (1H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 5,9, 10,2 Hz), 4,62 (1H, m), 4,81 (1H, q, J = 7,0 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,76 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,17 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,52 (2H, d, J = 1,2 Hz), 8,82 (2H, d, J = 1,2 Hz).

(105b) (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metil-etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4(5H)-ona

Dissolveu-se (5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4(5H)-ona (100 mg, 0,200 mmol) sintetizada no Exemplo (105a) em diclorometano (10 mL), e arrefeceu-se até -78 °C. Foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,260 mL, 0,260 mmol), e a agitação foi levada a cabo durante 2 horas com a temperatura sendo elevada gradualmente até à temperatura ambiente. Foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogeno-

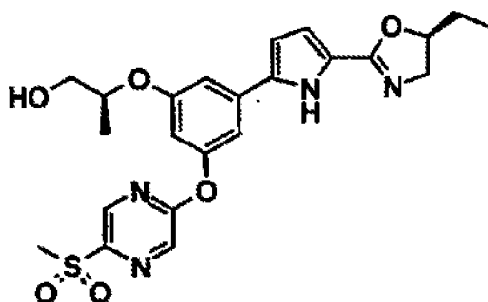
carbonato de sódio (10 mL), e a extração foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-10%) para produzir o produto desejado (98,0 mg, rendimento ~100%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,63 (3H, dd, J = 2,7, 7,0 Hz), 3,26 (3H, s), 3,80-3,84 (2H, m), 4,62 (1H, m), 4,84 (1H, q, J = 7,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,69 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,26 (1H, brd, J = 3,9 Hz), 8,51 (2H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (2H, d, J = 1,2 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 487,12874 (M+H)⁺.

(Exemplo 106)

(2S)-2-(3-(5-[(5S)-5-Etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il)-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(106a) 5-{3-Hidroxi-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de benzilo

Dissolveram-se 3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (26,79 g, 86,9 mmol) sintetizado no Exemplo (78d) e 5-bromo-1*H*-pirrolo-1,2-dicarboxilato de 2-benzilo 1-*t*-butilo (32,32 g, 85,0 mmol) sintetizado no Exemplo (78f) em 1,4-dioxano (360 mL) + água (90 mL), e foram-lhe adicionados um complexo de dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paládio(II) diclorometano (2,34 g, 2,87 mmol) e carbonato de potássio (30,40 g, 220 mmol), seguido de agitação a 60 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução reaccional ter arrefecido até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (1000 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (700 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, subsequentemente secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida.

O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (100 mL), e foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético (120 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Após a solução reaccional ter sido concentrada sob pressão reduzida, ela foi diluída com acetato de etilo (500 mL), lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, subsequentemente

secada sobre sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-50%) para produzir o composto desejado (17,40 g, rendimento 54%) na forma de um óleo castanho.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 9,8, 4,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 6,3 Hz), 4,52-4,59 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,42 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,72 (1H, s), 6,77 (1H, br s), 6,80 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 7,45-7,33 (5H, m), 9,94 (1H, br s).

MS (FAB) *m/z*: 382 (M+H)⁺.

(106b) 5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxilato de benzilo

Dissolveu-se 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxilato de benzilo (27,35 g, 71,7 mmol) sintetizado no Exemplo (106a) em diclorometano (350 mL), e foram-lhe adicionados cloreto de triisopropilsililo (18,4 mL, 86,0 mmol), trietilamina (30,0 mL, 215 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (10,53 g, 86,2 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (400 mL) para separar a solução, e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seguido de secagem sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi

removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 3%-20%) para produzir o produto desejado (34,41 g, rendimento 89%) na forma de um óleo amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,11 (18H, d, J = 7,0 Hz), 1,22-1,30 (3H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,41 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,49-4,56 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,43 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,71 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 7,32-7,45 (5H, m), 9,19 (1H, br s).

MS (FAB) *m/z*: 538 (M+H)⁺.

(106c) Ácido 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1*H*-pirrólo-2-carboxílico

Dissolveu-se 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1*H*-pirrólo-2-carboxilato de benzilo (34,40 g, 64,0 mmol) sintetizado no Exemplo (106b) em etanol (320 mL), e foi-lhe adicionado um catalisador de paládio em carbono a 10% (3,54 g), seguido de agitação durante 2 horas sob atmosfera de hidrogénio. O catalisador de paládio em carbono foi removido por filtração através de Celite, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (27,31 g, rendimento 95%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,11 (18H, d, J = 7,4 Hz), 1,22-1,30 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,46 (1H, s),

3,51 (1H, dd, $J = 10,2, 4,7$ Hz), 3,66 (1H, dd, $J = 10,2, 5,9$ Hz), 4,61-4,69 (1H, m), 6,43 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,51 (1H, dd, $J = 3,7, 2,2$ Hz), 6,74 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 6,98 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 3,9, 2,3$ Hz), 10,02 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 448 (M+H)⁺.

(106d) N-[(2R)-2-Hidroxibutil]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (1,03 g, 2,30 mmol) sintetizado no Exemplo (106c) em diclorometano (20 mL), e foram-lhe adicionados (2R)-1-aminobutan-2-ol (0,40 g, 4,49 mmol) sintetizado de acordo com um método conhecido para o público (Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 2245.), WSC·HCl (1,15 g, 6,00 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (280 mg, 2,29 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-80%) para produzir o

composto desejado (1,01 g, rendimento 85%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,11 (18H, d, J = 7,0 Hz), 1,23-1,30 (3H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,49-1,60 (2H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,62-3,69 (1H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 4,49-4,56 (1H, m), 6,33 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,41 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 3,5, 3,1 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 3,7, 2,5 Hz), 6,67 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,73 (1H, t, J = 1,8 Hz), 9,58 (1H, s).

(106e) (5S)-5-Etil-2-[5-(3-[[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se N-[(2R)-2-hidroxibutil]-5-(3-[[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (1,01 g, 1,95 mmol) sintetizada no Exemplo (106d) em tetra-hidrofurano (40 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (600 mg, 3,44 mmol) e trietilamina (1,60 mL, 11,48 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 8 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação

sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-70%) para produzir o composto desejado (980 mg, rendimento 100%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,09-1,14 (18H, m), 1,24-1,30 (3H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,71-1,82 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,57-3,63 (2H, m), 4,04 (2H, dd, J = 14,1, 9,4 Hz), 4,51-4,56 (1H, m), 4,62-4,68 (1H, m), 6,39 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,46 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,71 (1H, s), 6,75 (1H, s), 6,76 (1H, s).

(106f) 2-(3-{5-[(5S)-5-Etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina

Dissolveu-se (5S)-5-etil-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazole (980 mg, 1,95 mmol) sintetizado no Exemplo (106e) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutílamónio (solução a 1,0 mol/L em tetra-hidrofurano, 4,00 mL, 4,00 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de

sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir um sólido amarelo.

Este foi dissolvido em acetonitrilo (20 mL), e foram-lhe adicionados 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (420 mg, 2,18 mmol) sintetizada no Exemplo (97c) e carbonato de cézio (1,42 g, 4,36 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada água (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo = 100%) para produzir o composto desejado (860 mg, rendimento 88%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,08 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,81-1,94 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,56 (1H, dd, J = 10,6, 3,9 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 10,6, 5,9 Hz), 3,74 (1H, dd, J = 12,7, 7,6 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 12,1, 9,8 Hz), 4,74 (1H, br s), 4,99 (1H, br s), 6,61 (1H, d, J = 4,3 Hz), 6,74 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,40 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,82 (1H, d, J = 1,2 Hz).

(106g) (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

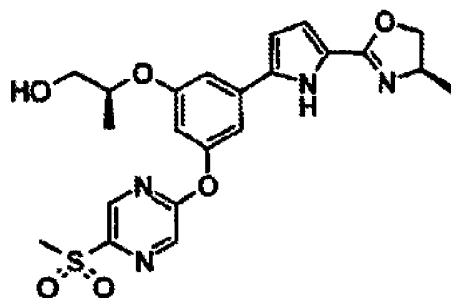
Dissolveu-se 2-(3-{5-[(5S)-5-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina (860 mg, 1,72 mmol) sintetizada no Exemplo (106f) em diclorometano (20 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 2,50 mL, 2,50 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-4%) para produzir o composto desejado (764 mg, rendimento 91%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,67-1,85 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,63 (1H, dd, J = 13,7, 7,8 Hz), 3,73-3,83 (2H, m), 4,07 (1H, dd, J = 13,7, 9,4 Hz), 4,60 (1H, br s), 4,72 (1H, br s), 6,51 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,60 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,96 (1H, s), 7,12 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,2 Hz).

MS (ESI) m/z: 487,16397 (M+H)⁺.

(Exemplo 107)

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(107a) N-[(2R)-1-Hidroxiopropan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (2,25 g, 5,03 mmol) sintetizado no Exemplo (106c) em metanol (50 mL), e foram-lhe adicionados D-alaninol (0,70 mL, 8,97 mmol) e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio *n*-hidratado (3,05 g, 11,02 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 dia sob atmosfera de azoto. Após o solvente ter sido removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente

secada sobre sulfato de magnésio anidro. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 80%-100%) para produzir o composto desejado (1,95 g, rendimento 75%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,11 (18H, d, J = 7,4 Hz), 1,23-1,28 (3H, m), 1,28 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, d, J = 5,9 Hz), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 11,1, 6,1 Hz), 3,77 (1H, dd, J = 10,9, 3,5 Hz), 4,24 (1H, br s), 4,53 (1H, br s), 6,05 (1H, s), 6,41 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,45 (1H, t, J = 3,3 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 3,7, 2,5 Hz), 6,67 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,74 (1H, t, J = 1,8 Hz), 9,60 (1H, s).

(107b) (4R)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]-oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se N-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)-oxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (1,95 g, 3,76 mmol) sintetizada no Exemplo (107a) em tetra-hidrofurano (30 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (1,25 g, 7,18 mmol) e trietilamina (2,80 mL, 20,09 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 1 dia sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (80 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (120 mL). A fase orgânica

foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-80%) para produzir o composto desejado (1,18 g, rendimento 64%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,12 (18H, d, J = 7,4 Hz), 1,23-1,31 (3H, m), 1,31-1,35 (6H, m), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,2, 4,7 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,93 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,33 (1H, br s), 4,49 (1H, dd, J = 9,0, 8,2 Hz), 4,54 (1H, br s), 6,40 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,46 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,72 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,77 (1H, t, J = 1,8 Hz).

(107c) 3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{5-[(4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol

Dissolveu-se (4R)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole (1,18 g, 2,42 mmol) sintetizado no Exemplo (107b) em tetra-hidrofurano (10 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutílamónio (solução a 1,0 mol/L em tetra-hidrofurano, 3,00 mL, 3,00 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos sob atmosfera de azoto. A esta

solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 1%-3%) para produzir o composto desejado (720 mg, rendimento 90%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,2, 4,7 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,02 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,47-4,61 (3H, m), 6,38 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,48 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,73 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,09 (1H, s), 11,09 (1H, s).

(107d) 2-Bromo-5-(metilsulfonil)pirazina

Dissolveu-se 2,5-dibromopirazina (270 mg, 1,14 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL), e foi-lhe adicionado tiometóxido de sódio (320 mg, 4,57 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2,5 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com éter dietílico (10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio

anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 5%-10%) para produzir um sólido amarelo.

Este foi dissolvido em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico (aproximadamente a 65%, 580 mg, aproximadamente 2,2 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 15%-25%) para produzir o composto desejado (190 mg, rendimento 70%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,26 (3H, s), 8,80 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,06 (1H, d, J = 1,2 Hz).

(107e) 2-(3-([(2*S*)-1-Metoxipropan-2-il]oxi)-5-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina

Dissolveu-se 3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenol (340 mg, 1,03 mmol) sintetizado no Exemplo (107c) em acetonitrilo (10 mL), e foram-lhe adicionados 2-bromo-5-(metilsulfonil)pirazina (300 mg, 1,27 mmol) sintetizada no Exemplo (107d) e carbonato de cézio (850 mg, 2,61 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4,5 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo = 100%) para produzir o composto desejado (456 mg, rendimento 91%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 4,3 Hz), 1,35 (3H, d, J = 3,9 Hz), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 3,93 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,33 (1H, br s), 4,51 (1H, t, J = 8,6 Hz), 4,58 (1H, br s), 6,52 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(107f) (2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)-pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

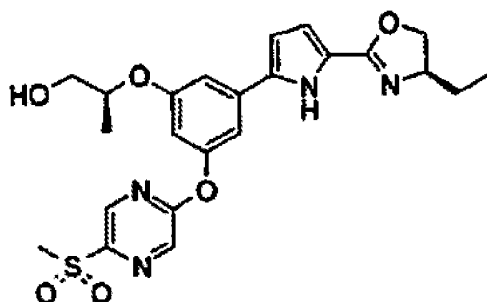
Dissolveu-se 2-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]-oxi}-5-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina (456 mg, 0,94 mmol) sintetizada no Exemplo (107e) em diclorometano (5,0 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 1,50 mL, 1,50 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 4%-6%) para produzir o composto desejado (330 mg, rendimento 74%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,22 (3H, s), 3,71 (1H, dd, J = 11,7, 4,3 Hz), 3,81 (1H, dd, J = 11,7, 6,6 Hz), 4,05-4,14 (1H, m), 4,38-4,45 (1H, m), 4,59-4,67 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,62 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,98 (1H, s), 7,27 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,79 (1H, d, J = 1,2 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 473,14930 (M+H)⁺.

(Exemplo 108)

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-Etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(108a) (4*R*)-4-Etil-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (1,40 g, 3,13 mmol) sintetizado no Exemplo (106c) em metanol (20 mL), e foram-lhe adicionados (*R*)-(-)-2-amino-1-butanol (0,65 g, 7,29 mmol) e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio n-hidratado (1,75 g, 6,32 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 dias sob atmosfera de azoto. Após o solvente ter sido removido por destilação sob pressão reduzida, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e

subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-80%) para produzir um composto na forma de uma espuma branca.

Esta foi dissolvida em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (0,80 g, 4,59 mmol) e trietilamina (1,20 mL, 8,61 mmol), seguido de agitação a 50 °C de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (60 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 70%-90%) para produzir o composto desejado (965 mg, rendimento 62%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,07-1,14 (18H, m), 1,23-1,31 (3H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,56-1,65 (1H, m), 1,68-1,77 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,0, 4,6 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,0, 5,6 Hz), 4,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,15-4,21 (1H, m), 4,44 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,49-4,54 (1H, m), 6,39 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,46 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,71 (1H, t, J = 1,7 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,76 (1H, t, J = 1,7 Hz).

(108b) 3-{5-[(4R)-4-Etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{ [(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol

Dissolveu-se (4R)-4-etil-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazole (965 mg, 1,93 mmol) sintetizado no Exemplo (108a) em tetra-hidrofurano (10 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutílamónio (solução a 1,0 mol/L em tetra-hidrofurano, 2,50 mL, 2,50 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-4%) para produzir o composto desejado (550 mg, rendimento 83%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,10 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,73 (1H, td, J = 14,1,7,0 Hz), 1,85 (1H, td, J = 14,0, 7,0 Hz), 3,41 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,2, 4,7 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,09-4,15 (1H, m), 4,32-4,40 (1H, m), 4,48-4,57 (2H, m),

6,36 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,47 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 6,72 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,76 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 7,10 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 11,12 (1H, br s).

(108c) 2-(3-{5-[(4R)-4-Étil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina

Dissolveu-se 3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol (272 mg, 0,79 mmol) sintetizado no Exemplo (108b) em acetonitrilo (5,0 mL), e foram-lhe adicionados 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (220 mg, 1,14 mmol) sintetizada no Exemplo (97c) e carbonato de césio (640 mg, 1,96 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3,5 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-3%) para produzir o composto desejado (417 mg, rendimento ~100%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,96 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,53-1,60 (1H, m), 1,65-1,72 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, $J = 10,2$,

4,3 Hz), 3,59 (1H, dd, $J = 10,6, 5,9$ Hz), 4,01 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 4,11-4,19 (1H, m), 4,41-4,46 (1H, m), 4,57 (1H, br s), 6,50 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,64 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,80 (1H, d, $J = 0,8$ Hz).

(108d) (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-Etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

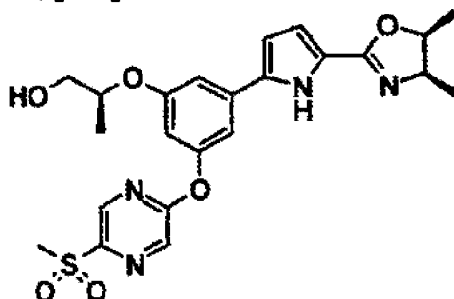
Dissolveu-se 2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina (417 mg, 0,83 mmol) sintetizada no Exemplo (108c) em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 1,00 mL, 1,00 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 N (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 3%-4%) para produzir o composto desejado (325 mg, rendimento 80%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,57-1,64 (1H, m), 1,68-1,75 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,78-3,80 (2H, m), 4,02 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 4,47 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,57-4,63 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,49 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,90 (1H, s), 7,01 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,79 (1H, s).

MS (ESI) *m/z*: 487,16468 (M+H)⁺.

(Exemplo 109)

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-Dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(109a) N-[(2*R*,3*R*)-3-Hidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(triopropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (0,89 g, 1,99 mmol) sintetizado no Exemplo (106c) em metanol (20 mL), e foram-lhe adicionados (2*R*,3*R*)-3-aminobutan-2-ol (0,41 g, 4,60 mmol) sintetizado no Exemplo

(88a) e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio n-hidratado (1,20 g, 4,34 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 dias sob atmosfera de azoto. Após o solvente ter sido removido por destilação sob pressão reduzida, foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 60%-80%) para produzir o composto desejado (722 mg, rendimento 70%) na forma de uma espuma branca.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,11 (18H, d, J = 7,0 Hz), 1,22-1,29 (3H, m), 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,28 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,34 (1H, br s), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,5 Hz), 3,84 (1H, br s), 4,03-4,13 (1H, m), 4,49-4,56 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,41 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 3,7, 2,9 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,67 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,73 (1H, t, J = 2,0 Hz), 9,49 (1H, br s).

(109b) (4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se N-[(2R,3R)-3-hidroxibutan-2-il]-5-

(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-il-silil)oxi]fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida (722 mg, 1,39 mmol) sintetizada no Exemplo (109a) em tetra-hidrofurano (30 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (430 mg, 2,47 mmol) e trietilamina (1,20 mL, 8,61 mmol), e a agitação foi levada a cabo a 50 °C de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi trazida de nova para a temperatura ambiente, e foi-lhe adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), seguido da extracção com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 40%-70%) para produzir o composto desejado (700 mg, rendimento 100%) na forma de um líquido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,11 (18H, d, J = 7,0 Hz), 1,21 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,23-1,30 (3H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,42 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,24-4,32 (1H, m), 4,48-4,56 (1H, m), 4,78-4,85 (1H, m), 6,39 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,46 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,70 (1H, s), 6,73-6,75 (2H, m).

(109c) 3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-Dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol

Dissolveu-se (4*R*,5*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole (700 mg, 1,39 mmol) sintetizado no Exemplo (109b) em tetra-hidrofurano (10 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutylamónio (solução a 1,0 mol/L em tetra-hidrofurano, 2,00 mL, 2,00 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-3%) para produzir o composto desejado (420 mg, rendimento 88%) na forma de um líquido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,35-1,40 (6H, m), 3,41 (3H, s), 3,48 (1H, dd, *J* = 10,0, 4,5 Hz), 3,59 (1H, dd, *J* = 10,2, 5,5 Hz), 4,40-4,48 (1H, m), 4,48-4,56 (1H, m), 4,86-4,94 (1H, m), 6,38 (1H, t, *J* = 2,0 Hz), 6,47 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 6,72 (1H, s), 6,75 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 7,09 (1H, s).

(109d) 2-(3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-Dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina

Dissolveu-se 3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol (420 mg, 1,22 mmol) sintetizado no Exemplo (109c) em acetonitrilo (20 mL), e foram-lhe adicionados 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (345 mg, 1,46 mmol) sintetizada no Exemplo (97c) e carbonato de cézio (1,02 g, 3,13 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada água (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-3%) para produzir o composto desejado (513 mg, rendimento 84%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,19-1,28 (6H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,24 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 10,4,5,7 Hz), 4,25-4,35 (1H, m), 4,57-4,63 (1H, m), 4,81-4,91 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,76 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,12 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(109e) ((2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-Dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

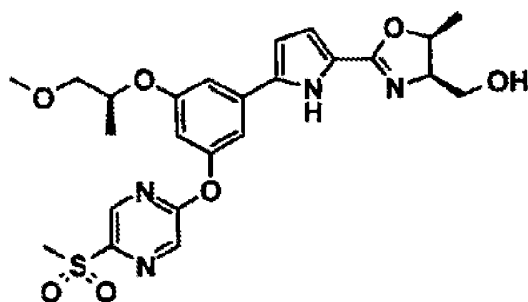
Dissolveu-se 2-(3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[(2*S*)-1-metoxi-propan-2-il]oxi}fenoxi)-5-(metilsulfonil)pirazina (513 mg, 1,02 mmol) sintetizada no Exemplo (109d) em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 1,50 mL, 1,50 mmol) a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 4%-5%) para produzir o composto desejado (390 mg, rendimento 79%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,22 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 1,32 (3H, d, *J* = 6,3 Hz), 1,34 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,23 (3H, s), 3,76-3,79 (2H, m), 4,25-4,33 (1H, m), 4,54-4,60 (1H, m), 4,81-4,88 (1H, m), 6,49 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 6,59 (1H, s), 6,75 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 6,95 (1H, s), 7,09 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,80 (1H, d, *J* = 1,2 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 487,16580 (M+H)⁺.

(Exemplo 110)

{(4*R*, 5*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol



(110a) N-[(2*R*, 3*R*)-1,3-Di-hidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)-oxi]fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (2,05 g, 4,58 mmol) sintetizado no Exemplo (106c) em metanol (20 mL), e foram-lhe adicionados L-treoninol (1,50 g, 14,27 mmol) disponível comercialmente e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio n-hidratado (2,85 g, 10,30 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 dias sob atmosfera de azoto. Após o solvente ter sido removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de

cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 3%-7%) para produzir o composto desejado (2,10 g, rendimento 86%) na forma de uma espuma branca.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,11 (18H, d, J = 7,4 Hz), 1,21-1,33 (6H, m), 1,22 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,44 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 10,2, 6,3 Hz), 3,83 (2H, br s), 3,96 (1H, br s), 4,26 (1H, ddd, J = 12,5, 6,3, 2,0 Hz), 4,45-4,53 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 3,5, 2,7 Hz), 6,68-6,72 (3H, m), 6,72-6,77 (1H, m), 10,36 (1H, s).

(110b) N-{(2R,3R)-3-Hidroxi-1-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-il}-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se N-[(2R,3R)-1,3-di-hidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (2,10 g, 3,93 mmol) sintetizada no Exemplo (110a) em diclorometano (50 mL), e foram-lhe adicionados tri-isopropilcloro-silano (1,50 mL, 7,01 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,50 g, 12,27 mmol) e trietilamina (5,00 mL, 35,87 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 dia sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a

extracção foi levada a cabo com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 25-40%) para produzir o composto desejado (2,52 g, rendimento 93%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,07 (18H, d, J = 6,8 Hz), 1,12 (18H, d, J = 7,3 Hz), 1,21-1,31 (9H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,3, 4,4 Hz), 3,55 (1H, br s), 3,59 (1H, dd, J = 10,3, 5,9 Hz), 4,00-4,04 (1H, m), 4,04-4,06 (2H, m), 4,29-4,34 (1H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 3,9, 2,9 Hz), 6,60 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 3,4, 2,4 Hz), 6,67 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,72 (1H, t, J = 2,0 Hz), 9,34 (1H, s).

(110c) (4*R*,5*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4-{[(tripropan-2-ilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se N-{(2*R*,3*R*)-3-hidroxi-1-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]butan-2-il}-5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida (2,52 g, 3,65 mmol) sintetizada no Exemplo (110b) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram-lhe

adicionados ácido metano-sulfónico anidro (1,05 g, 6,03 mmol) e trietilamina (2,00 mL, 14,35 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 1 dia sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-30%) para produzir o composto desejado (2,30 g, rendimento 94%) na forma de um líquido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,06 (18H, d, J = 5,1 Hz), 1,11 (18H, d, J = 7,4 Hz), 1,22-1,30 (6H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,52 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,2, 4,7 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,4, 5,7 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 10,2, 9,0 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 4,24 (1H, td, J = 8,7, 3,9 Hz), 4,48-4,55 (1H, m), 4,86-4,96 (1H, m), 6,39 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,45 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,67 (1H, s), 6,71 (1H, s), 6,75 (1H, d, J = 3,9 Hz).

(110d) { (4R,5S)-2-[5-(3-{ [(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{ [5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol

Dissolveu-se (4R,5S)-2-[5-(3-{ [(2S)-1-metoxipro-

pan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4-{[(tripropan-2-ilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazole (2,30 g, 3,42 mmol) sintetizado no Exemplo (110c) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutílamónio (solução a 1,0 mol/L em tetra-hidrofurano, 8,00 mL, 8,00 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (60 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/acetato de etilo =5%-10%) para produzir um sólido branco (2,10 g).

Foram dissolvidas 1,20 g do composto resultante em acetonitrilo (15 mL), e foram-lhe adicionados 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (410 mg, 2,13 mmol) sintetizada no Exemplo (97c) e carbonato de potássio (0,85 g, 6,15 mmol) a 0 °C, seguido de agitação sob atmosfera de azoto a 0 °C durante 5 horas, e adicionalmente à temperatura ambiente durante 3 horas. A esta solução reaccional foi adicionada água (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e

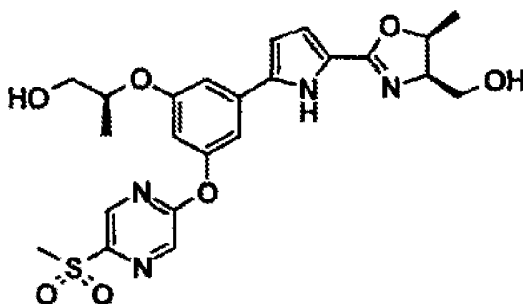
subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/acetato de etilo = 4%-6%) para produzir o composto desejado (964 mg, rendimento 95%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,77 (1H, dd, J = 11,5, 6,1 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 11,7, 3,5 Hz), 4,22-4,28 (1H, m), 4,54-4,60 (1H, m), 4,82-4,88 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,65 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,94 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,10 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,2 Hz).

MS (ESI) m/z : 517,17452 (M+H)⁺.

(Exemplo 111)

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4-(Hidroximetil)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



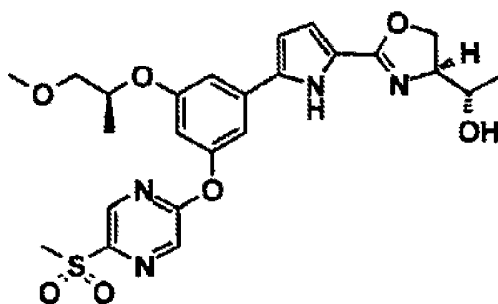
Dissolveu-se {(4*R*,5*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol (209 mg, 0,40 mmol) sintetizado no Exemplo (110d) em diclorometano (5,0 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,80 mL, 0,80 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 40 minutos sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 4%-6%) para produzir o composto desejado (169 mg, rendimento 83%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,23 (3H, s), 3,76 (2H, d, J = 4,7 Hz), 3,70-3,80 (1H, m), 3,85 (1H, dd, J = 11,7, 3,9 Hz), 4,21-4,25 (1H, m), 4,49-4,60 (1H, m), 4,82-4,89 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,59 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,95 (1H, s), 7,07 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,78 (1H, s).

MS (ESI) *m/z*: 503,15957 (M+H)⁺.

(Exemplo 112)

(1*S*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol



(112a) N-[(2*S*,3*S*)-1,3-Di-hidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)-oxi]fenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (1,75 g, 3,91 mmol) sintetizado no Exemplo (106c) em metanol (30 mL), e foram-lhe adicionados D-treoninol (1,00 g, 9,51 mmol) e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio n-hidratado (2,85 g, 10,30 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 5 dias sob atmosfera de azoto. Após o solvente ter sido removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada

sobre sulfato de magnésio anidro. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 3%-7%) para produzir o composto desejado (1,76 g, rendimento 84%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,08 (18H, d, J = 7,4 Hz), 1,18-1,25 (6H, m), 1,27 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,83 (2H, br s), 3,38 (3H, s), 3,45 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,87 (2H, s), 3,94-4,01 (2H, m), 4,22 (1H, br s), 4,46-4,52 (1H, m), 6,37 (1H, br s), 6,40-6,43 (1H, m), 6,59-6,66 (3H, m), 6,70 (1H, s), 9,78 (1H, br s).

(112b) (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxi-propan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol

Dissolveu-se N-[(2S,3S)-1,3-di-hidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (1,76 g, 3,29 mmol) sintetizada no Exemplo (112a) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (0,54 g, 3,10 mmol) e trietilamina (1,00 mL, 7,17 mmol) a -40 °C, seguido de agitação à mesma temperatura durante 4 horas sob atmosfera de azoto, e então a 50 °C de um dia para o outro. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de

cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-5%) para produzir o composto desejado (880 mg, rendimento 52%) na forma de uma espuma branca.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,12 (18H, d, J = 7,0 Hz), 1,22-1,30 (6H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,69-3,75 (1H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 4,45 (1H, br s), 4,53 (1H, br s), 6,40 (1H, t, J = 1,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,70 (1H, s), 6,75 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 3,9 Hz).

(112c) 3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-Hidroxietyl]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[(2S)-1-metoxi-propan-2-il]oxi}fenol

Dissolveu-se (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol (1,48 g, 2,88 mmol) sintetizado no Exemplo (112b) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutylamónio (solução a 1,0 mol/L em tetra-hidrofurano, 3,50 mL, 3,50 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção

foi levada a cabo com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 3%-6%) para produzir o composto desejado (880 mg, rendimento 85%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,37 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,46 (1H, dd, J = 10,2, 4,7 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 10,0, 5,7 Hz), 3,85-3,92 (1H, m), 4,25-4,36 (2H, m), 4,49-4,56 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,73 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,06 (1H, s).

(112d) (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol

Dissolveu-se 3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol (880 mg, 2,44 mmol) sintetizado no Exemplo (112c) em acetonitrilo (20 mL), e foram-lhe adicionados 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (630 mg, 3,27 mmol) sintetizada no Exemplo (97c) e carbonato de potássio (1,20 g, 8,68 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (50 mL), e a extracção foi levada a cabo

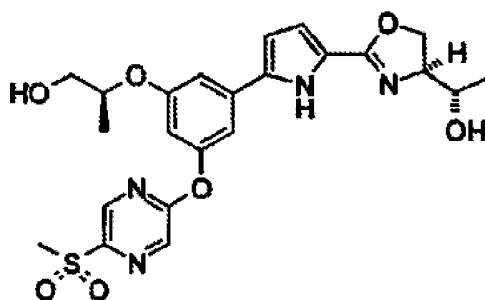
com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 1%-3%) para produzir o composto desejado (1,00 g, rendimento 79%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,28 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,2, 6,3 Hz), 3,73 (1H, br s), 4,11-4,22 (2H, m), 4,46 (1H, br s), 4,60 (1H, br s), 6,52 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,67 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,96 (1H, s), 7,12 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,81 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 517,17608 (M+H)⁺.

(Exemplo 113)

(2S)-2-[3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-Hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[5-(metilsulfonyl)pirazin-2-il]oxi}fenoxi]propan-1-ol



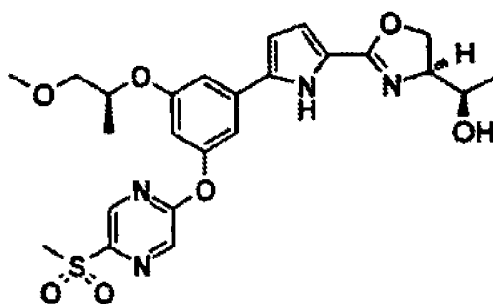
Dissolveu-se (1*S*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-metoxiprop-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}-fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol (204 mg, 0,395 mmol) sintetizado no Exemplo (112d) em diclorometano (5,0 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,80 mL, 0,80 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 3%-5%) para produzir o composto desejado (159 mg, rendimento 80%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,28 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,73-3,78 (3H, m), 4,12-4,23 (2H, m), 4,46 (1H, br s), 4,52-4,59 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,62 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,94 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,08 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,2 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 503,15930 (M+H)⁺.

(Exemplo 114)

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol



(114a) N-[(2S,3R)-1,3-Di-hidroxiбутан-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)-oxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (1,63 g, 3,64 mmol) sintetizado no Exemplo (106c) em metanol (20 mL), e foram-lhe adicionados D-allo-treoninol (1,05 g, 9,99 mmol) e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio n-hidratado (2,00 g, 7,23 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 dia sob atmosfera de azoto. Após o solvente ter sido removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extração foi levada a cabo com diclorometano (80 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato

de magnésio anidro. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 3%-7%) para produzir o composto desejado (1,70 g, rendimento 87%) na forma de uma espuma branca.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,07 (18H, d, J = 7,0 Hz), 1,17-1,27 (9H, m), 2,01 (1H, br s), 3,37 (3H, s), 3,44 (1H, dd, J = 10,0, 4,1 Hz), 3,44 (1H, s), 3,53 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 3,72-3,78 (1H, m), 3,88-3,93 (1H, m), 3,93-3,95 (1H, m), 3,96-4,04 (2H, m), 4,44-4,52 (1H, m), 6,35 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,39 (1H, t, J = 3,1 Hz), 6,67 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,70 (1H, s), 6,72 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,34 (1H, br s).

(114b) (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol

Dissolveu-se N-[(2S,3R)-1,3-di-hidroxibutan-2-il]-5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida (1,70 g, 3,18 mmol) sintetizada no Exemplo (114a) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (0,78 g, 4,48 mmol) e trietilamina (1,50 mL, 10,76 mmol) a 0 °C, seguido de agitação à mesma temperatura durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto, seguido de agitação a 50 °C de um dia para o outro. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo

com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-4%) para produzir o composto desejado (1,30 g, rendimento 79%) na forma de uma espuma branca.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,10-1,14 (18H, m), 1,20 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,23-1,32 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,41 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,20-4,34 (4H, m), 4,53 (1H, br s), 6,33 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,40 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,44 (1H, br s), 6,74 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,78 (1H, t, J = 1,8 Hz).

(114c) 3-(5-{(4S)-4-[(1R)-1-Hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il}-1H-pirrol-2-il)-5-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenol

Dissolveu-se (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-[(tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il}etanol (1,30 g, 2,52 mmol) sintetizado no Exemplo (114b) em tetra-hidrofurano (15 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutílamónio (solução a 1,0 mol/L em tetra-hidrofurano, 4,00 mL, 4,00 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução

aquosa saturada de cloreto de amônio (50 mL), e a extração foi levada a cabo com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/acetato de etilo = 8%-12%) para produzir o composto desejado (766 mg, rendimento 85%) na forma de uma espuma branca.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,28 (1H, br s), 3,42 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,23 (1H, br s), 4,35-4,43 (1H, m), 4,47-4,56 (3H, m), 6,46-6,49 (2H, m), 6,72 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,04 (1H, t, J = 1,8 Hz), 11,07 (1H, s).

(114d) (1R)-1-[(4S)-2-[5-(3-[(2S)-1-Metoxipropan-2-il]oxi)-5-[[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il]etanol

Dissolveu-se 3-(5-[(4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il)-5-[[5-(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi]fenol (766 mg, 2,13 mmol) sintetizado no Exemplo (114c) em acetonitrilo (15 mL), e foram-lhe adicionados 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirazina (590 mg, 3,06 mmol) sintetizada no Exemplo (97c) e carbonato de potássio (870 mg, 6,29 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de azoto. Foi

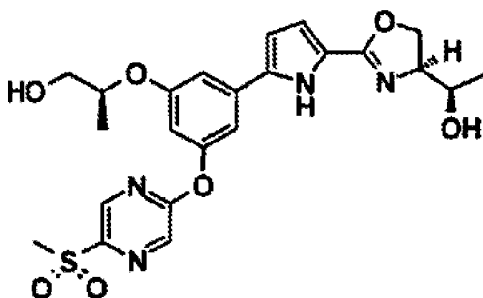
adicionada água (50 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/acetato de etilo = 5%-8%) para produzir o composto desejado (890 mg, rendimento 81%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,17 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,36 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,4, 4,1 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 4,10-4,26 (2H, m), 4,28-4,35 (2H, m), 4,58 (1H, br s), 6,42 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,56 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,11 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,2 Hz).

MS (ESI) m/z : 517,17565 (M+H)⁺.

(Exemplo 115)

(2*S*)-2-[3-(5-{(4*S*)-4-[(1*R*)-1-Hidroxietil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il)-5-{[5-(metilsulfonyl)pirazin-2-il]oxi}fenoxi]propan-1-ol



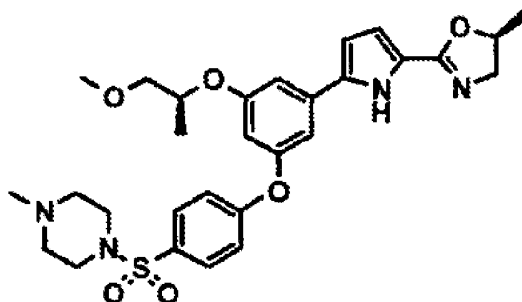
Dissolveu-se (1*R*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-{[(2*S*)-1-metoxiprop-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}-fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol (213 mg, 0,412 mmol) sintetizado no Exemplo (114d) em diclorometano (5,0 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,80 mL, 0,80 mmol) gota a gota a -78 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. A esta solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (10 mL), e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 4%-5%) para produzir o composto desejado (147 mg, rendimento 71%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,61 (2H, br s), 3,23 (3H, s), 3,73-3,82 (2H, m), 4,16-4,26 (2H, m), 4,30-4,36 (2H, m), 4,54-4,61 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,53 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,61 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,07 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,6 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 503,15973 (M+H)⁺.

(Exemplo 116)

1-{{4-{{3-{{(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi}-5-{{5-{{5*S*}-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il}-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)fenil}sulfonil}-4-metilpiperazina



(116a) 1-{{4-Fluorofenil}sulfonil}-4-metilpiperazina

Suspendeu-se cloreto de 4-fluorobenzeno-sulfonilo (1,00 g, 5,14 mmol) disponível comercialmente em água (15 mL), e foram-lhe adicionados N-metilpiperazina (0,68 mL, 6,17 mmol) e carbonato de potássio (1,56 g, 11,3 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 14 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada água (50 mL), seguido de extracção com acetato de etilo (50 mL), e subsequentemente a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 50%-90%) para produzir o composto desejado (491 mg, rendimento 37%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,28 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,04 (4H, br s), 7,21 (2H, dd, J = 9,4, 7,8 Hz), 7,76-7,79 (2H, m).

(116b) N-[(2R)-2-Hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxílico (51,4 g, 115 mmol) sintetizado no Exemplo (106c) em metanol (600 mL), e foram-lhe adicionados (R)-(-)-1-amino-2-propanol (19,9 mL, 253 mmol) e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio n-hidratado (63,7 g, 230 mmol), seguido de agitação durante 15 horas sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e foi-lhe adicionada água (500 mL), seguido de extracção duas vezes com acetato de etilo (500 mL). Subsequentemente, a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 25%-67%) para produzir o composto desejado (48,7 g, rendimento 84%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,12 (18H, d, J = 7,8 Hz), 1,27 (3H, q, J = 8,3 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,60 (1H, s), 3,27-3,33 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd,

J = 10,3, 4,4 Hz), 3,56-3,65 (2H, m), 4,03 (1H, s), 4,53 (1H, td, J = 6,1, 4,4 Hz), 6,31 (1H, br s), 6,41 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,46 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,61 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,67 (1H, t, J = 1,7 Hz), 6,73 (1H, t, J = 2,0 Hz), 9,51 (1H, br s).

(116c) (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se N-[(2R)-2-hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida (48,7 g, 96,5 mmol) sintetizada no Exemplo (116b) em tetra-hidrofurano (600 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (33,6 g, 193 mmol) e trietilamina (40,4 mL, 289 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (500 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (500 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionado éter di-isopropílico (300 mL) ao resíduo resultante, e a suspensão espessa foi agitada para originar um sólido branco, o qual foi removido por filtração. Sob pressão reduzida, foi removido o solvente nas águas mães por destilação, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de

gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-50%). Este foi secado sob vácuo conjuntamente com o produto filtrado para produzir o composto desejado (34,8 g, rendimento 74%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,11 (18H, d, J = 7,8 Hz), 1,25-1,34 (3H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,65 (3H, d, J = 5,9 Hz), 3,43 (3H, s), 3,58-3,65 (2H, m), 3,76 (1H, dd, J = 10,9, 7,8 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 11,3, 9,8 Hz), 4,81-4,87 (1H, m), 5,28-5,37 (1H, m), 6,51 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,91 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,35 (1H, s).

(116d) 3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol

Dissolveu-se (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazole (29,5 g, 60,7 mmol) sintetizado no Exemplo (116c) em tetra-hidrofurano (400 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutylamónio (solução a 1,0 mol/L em tetra-hidrofurano, 66 mL, 66 mmol), seguido de agitação durante 1 hora sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foi adicionada água (400 mL) ao resíduo, e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (400 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado

por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-50%) para produzir o composto desejado (16,7 g, rendimento 83%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,49 (4H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,2, 4,7 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,5 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 13,3, 7,4 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 13,5, 9,2 Hz), 4,52-4,57 (1H, m), 4,97-4,88 (1H, m), 6,34 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,47 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,72 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,10 (1H, s).

(116e) 1-{[4-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)fenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

Dissolveram-se 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (40 mg, 0,12 mmol) sintetizado no Exemplo (116d) e 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (25 mg, 0,15 mmol) sintetizada no Exemplo (116a) em N,N-dimetilformamida (2 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (51 mg, 0,37 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 1 hora sob atmosfera de azoto. Foi-lhes de novo adicionada 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (30 mg), e a mistura foi agitada a 90 °C de um dia para o outro. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (10 mL). A fase

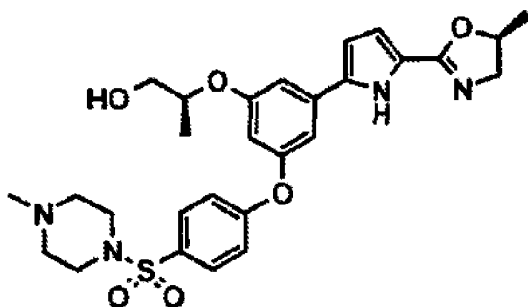
orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (25 mg, rendimento 35%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,29 (3H, s), 2,50 (4H, br s), 3,06 (4H, br s), 3,43 (3H, d, J = 2,4 Hz), 3,50-3,61 (3H, m), 4,10 (1H, dd, J = 14,2, 9,3 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 10,5, 6,1 Hz), 4,82-4,86 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,55 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,98 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,71 (2H, d, J = 9,3 Hz).

MS (FAB) m/z : 569,2418 (M+H)⁺.

(Exemplo 117)

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il) sulfonil]fenoxi}fenoxi)propan-1-ol



**(117a) 3-[(1*S*)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-
[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-
il}fenol**

Dissolveu-se 3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenol (60 mg, 0,18 mmol) sintetizado no Exemplo (116d) em diclorometano (4 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,38 mL, 0,38 mmol) a -78 °C sob atmosfera de azoto. Subsequentemente, a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente, seguido de agitação durante 1 hora. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: hexano/acetato de etilo = 50%-70%) para produzir o composto desejado (41 mg, rendimento 72%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,49 (3H, d, J = 5,9 Hz), 3,66-3,78 (3H, m), 4,23 (1H, dd, J = 13,7, 9,3 Hz), 4,52 (1H, ddd, J = 14,4, 8,1,4,6 Hz), 4,93 (1H, dq, J = 17,7, 5,0 Hz), 6,32 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,48 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,71 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,11 (1H, s), 11,09 (1H, s).

(117b) (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il) sulfonil] fenoxi} fenoxi)propan-1-ol

Dissolveram-se 3-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (40 mg, 0,13 mmol) sintetizado no Exemplo (117a) e 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (49 mg, 0,19 mmol) sintetizada no Exemplo (116a) em N,N-dimetilformamida (2 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (52 mg, 0,38 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 4 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (17 mg, rendimento 25%) na forma de um sólido branco.

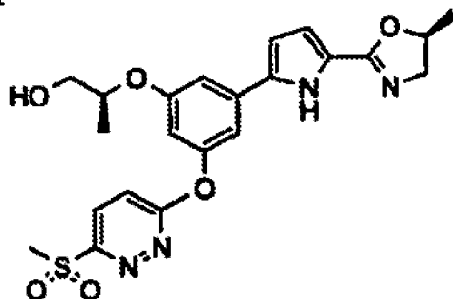
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,28 (3H, s), 2,48-2,51 (4H, br m), 3,03 (4H, br s), 3,55 (1H, dd, J = 13,9, 7,2 Hz), 3,77 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 14,1, 9,4 Hz), 4,55-4,60 (1H, m), 4,87-4,81 (1H, m), 6,42 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,83 (1H, s), 6,95

(1H, s), 7,07 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

MS (FAB) m/z : 555,2271 ($M+H$)⁺.

(Exemplo 118)

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridazin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol



(118a) 6-Cloropiridazino-3-tiol

Sob atmosfera de azoto, dissolveu-se dicloropiridazina (1,00 g, 6,71 mmol) em metanol (20 mL), e foi-lhe adicionada uma solução aquosa de hidrogenossulfureto de potássio a 10-20% (20 mL), seguido de aquecimento até refluxo durante 2 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com água, seguido de neutralização com ácido clorídrico a 1 N. O resultante precipitado amarelo foi removido por filtração, lavado com água e hexano, e subsequentemente secado sob vácuo para produzir o composto desejado (500 mg, rendimento 51%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 11,68 (1H, br s).

(118b) 3-Cloro-6-(metiltio)piridazina

Dissolveu-se 6-cloropiridazino-3-tiol (500 mg, 3,41 mmol) sintetizado no Exemplo (118a) em metanol (20 mL), e foram-lhe adicionados metóxido de sódio (203 mg, 3,75 mmol) e iodometano (234 mL, 3,75 mmol), seguido de agitação a 60 °C durante 30 minutos sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (50 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-50%) para produzir o composto desejado (515 mg, rendimento 94%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,71 (3H, s), 7,25 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(118c) 3-Cloro-6-(metilsulfonil)piridazina

Dissolveu-se 3-cloro-6-(metiltio)piridazina (90 mg, 0,50 mmol) sintetizada no Exemplo (118b) em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado ácido m-cloroperbenzóico (220 mg, 1,00 mmol), seguido de agitação a 0 °C durante 30 minutos sob atmosfera de azoto. Foi adicionada

água (20 mL) à solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-100%) para produzir o composto desejado (77 mg, rendimento 71%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,45 (3H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(118d) 3-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-6-(metilsulfonil)piridazina

Dissolveram-se 3-cloro-6-(metilsulfonil)piridazina (41 mg, 0,27 mmol) sintetizada no Exemplo (118c) e 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (80 mg, 0,24 mmol) sintetizado no Exemplo (116d) em acetonitrilo (2 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de cézio (158 mg, 0,48 mmol), seguido de agitação durante 1 hora sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada água (10 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (10 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por

destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-4%) para produzir o composto desejado (116 mg, rendimento 98%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,42 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,40 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,48-3,62 (3H, m), 4,07 (1H, dd, J = 13,9, 9,2 Hz), 4,58 (1H, td, J = 6,2, 4,4 Hz), 4,82 (1H, dt, J = 11,7, 4,6 Hz), 6,50 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,69 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,99 (1H, q, J = 2,0 Hz), 7,09 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(118e) (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridazin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol

Dissolveu-se 3-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-6-(metilsulfonil)piridazina (116 mg, 0,24 mmol) sintetizada no Exemplo (118d) em diclorometano (5 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,26 mL, 0,26 mmol) a -78 °C sob atmosfera de azoto. Subsequentemente, a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente, seguido de agitação durante 4 horas. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de

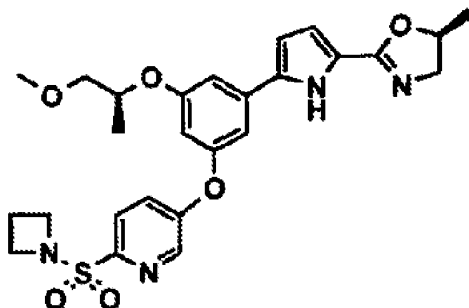
cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (100 mg, rendimento 89%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,41 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,39 (3H, s), 3,53 (1H, dd, J = 13,7, 7,4 Hz), 3,76-3,77 (2H, m), 4,07 (1H, dd, J = 13,9, 9,2 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 10,8, 6,1 Hz), 4,82 (1H, dt, J = 12,0, 4,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,61 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,99 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,03 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,16 (1H, d, J = 9,4 Hz).

MS (ESI) m/z : 473,15056 (M+H)⁺.

(Exemplo 119)

2-(Azetidin-1-ilsulfonil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-piridina



(119a) 5-Cloropiridino-2-tiol

Sob atmosfera de azoto, dissolveu-se 2,5-dicloropiridina (5,00 g, 33,8 mmol) em dimetilsulfóxido (35 mL), e foi-lhe adicionado dissulfureto de sódio nono-hidratado (9,00 g, 37,2 mmol), seguido de agitação a 120 °C durante 2 horas. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, e foi-lhe adicionada água (50 mL), seguido de neutralização com ácido clorídrico a 5 N. O precipitado resultante foi removido por filtração, seguido de lavagem com água e hexano, e subsequentemente o sólido resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-10%) para produzir o composto desejado (2,28 g, rendimento 46%) na forma de um sólido amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,63 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,70 (1H, s).

(119b) 2-(Azetidin-1-ilsulfonil)-5-cloropiridina

Dissolveu-se 5-cloropiridino-2-tiol (1,00 g, 6,87 mmol) sintetizado no Exemplo (119a) em diclorometano (30 mL)/ácido clorídrico a 1 N (30 mL), e arrefeceu-se a -5 °C. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa a 7% de perclorato de sódio arrefecida por gelo (30 mL) gota a gota enquanto era mantida a 0 °C ou abaixo disso, e a agitação foi levada a cabo como estava durante 15 minutos. A fase orgânica foi extraída com um funil de

separação previamente arrefecido por gelo, e foi arrefecida até -78 °C, foi-lhe adicionada uma solução em diclorometano (10 mL) de cloridrato de azetidina disponível comercialmente (2,24 mg, 17,7 mmol) e trietilamina (1,8 mL, 12,9 mmol), e a temperatura foi elevada até 0 °C, seguido de agitação durante 30 minutos. À solução reaccional foi adicionada água (50 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 5%-60%) para produzir o composto desejado (735 mg, rendimento 46%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,19-2,25 (2H, m), 4,10 (4H, t, J = 7,8 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(119c) 2-(Azetidin-1-ilsulfonil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-piridina

Dissolveram-se 2-(azetidin-1-ilsulfonil)-5-cloropiridina (170 mg, 0,73 mmol) sintetizada no Exemplo (119b) e 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (230 mg,

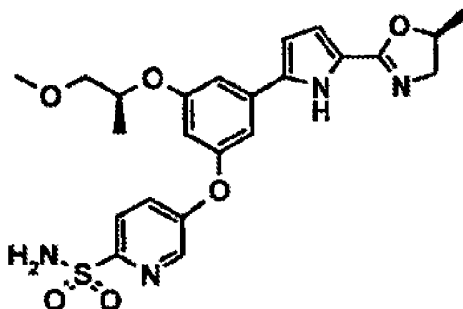
0,70 mmol) sintetizado no Exemplo (116d) em N,N-dimetilformamida (3,5 mL), e foi-lhe adicionado carbonato de cézio (454 mg, 1,39 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 5%-50%) para produzir o composto desejado (273 mg, rendimento 75%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,18-2,24 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,49-3,61 (3H, m), 4,10 (4H, t, J = 7,6 Hz), 4,56-4,62 (1H, m), 4,82-4,86 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,58 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,88 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,43 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,9 Hz).

MS (ESI) m/z: 527,20527 (M+H)⁺.

(Exemplo 120)

5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-piridino-2-sulfonamida



(120a) 5-Cloro-N-(4-metoxibenzil)piridino-2-sulfonamida

Dissolveu-se 5-cloropiridino-2-tiol (1,00 g, 6,87 mmol) sintetizado no Exemplo (119a) em diclorometano (30 mL)/ácido clorídrico a 1 N (30 mL), e arrefeceu-se até -5 °C. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa a 7% de perclorato de sódio arrefecida por gelo (35 mL) gota a gota enquanto era mantida a 0 °C ou abaixo disso, e a agitação foi levada a cabo como estava durante 15 minutos. A fase orgânica foi extraída com um funil de separação previamente arrefecido por gelo, e foi arrefecida até -78 °C, foi-lhe adicionada 4-metoxibenzilamina (2,24 mL, 17,7 mmol) disponível comercialmente, e a temperatura foi elevada até 0 °C, seguido de agitação durante 30 minutos. À solução reaccional foi adicionado ácido clorídrico a 0,1 N (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em

coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 5%-100%) para produzir o composto desejado (983 mg, rendimento 46%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,78 (3H, s), 4,20 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,07 (1H, s), 6,79 (2H, dt, J = 9,4, 2,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,60 (1H, dd, J = 2,3, 0,8 Hz).

(120b) 5-Cloro-N,N-bis(4-metoxibenzilo)piridino-2-sulfonamida

Dissolveu-se 5-cloro-N-(4-metoxibenzil)piridino-2-sulfonamida (983 mg, 3,14 mmol) sintetizada no Exemplo (120a) em N,N-dimetilformamida (5 mL), e foi-lhe adicionado hidreto de sódio (132 mg, 3,30 mmol). Após arrefecimento por gelo, foi-lhe adicionado cloreto de p-metoxibenzilo (1,02 mL, 3,37 mmol), e a temperatura foi elevada até à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 2 horas. Foi adicionada água (20 mL) à solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-100%) para produzir o composto desejado (1,14 g, rendimento 84%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,78 (6H, s), 4,40 (4H, s), 6,75

(4H, dt, $J = 9,3,2,5$ Hz), 7,05 (4H, dt, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,78 (1H, dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

(120c) N,N-Bis(4-metoxibenzil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridino-2-sulfonamida

Dissolveram-se 5-cloro-N,N-bis(4-metoxibenzil)piridino-2-sulfonamida (288 mg, 0,67 mmol) sintetizada no Exemplo (120b) e 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (220 mg, 0,67 mmol) sintetizado no Exemplo (116d) em N,N-dimetilformamida (3 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de cézio (434 mg, 1,33 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 1 hora sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0,5%-5%) para produzir o composto desejado (160 mg, rendimento 33%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,43 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,42 (3H, s), 3,50-3,62 (3H, m), 3,77

(6H, s), 4,09 (1H, dd, $J = 13,9, 9,0$ Hz), 4,41 (4H, s), 4,56-4,63 (1H, m), 4,81-4,86 (1H, m), 6,52 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,56 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,76 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,07 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 8,5, 2,7$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).

(120d) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridino-2-sulfonamida

Dissolveu-se N,N-bis(4-metoxibenzil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridino-2-sulfonamida (160 mg, 0,24 mmol) sintetizada no Exemplo (120c) em ácido trifluoroacético (2 mL), e a agitação foi levada a cabo a 40 °C durante 8 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foram adicionados diclorometano e trietilamina em pequenas porções ao resíduo, e o solvente foi removido novamente por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (106 mg, rendimento 99%) na forma de um sólido branco.

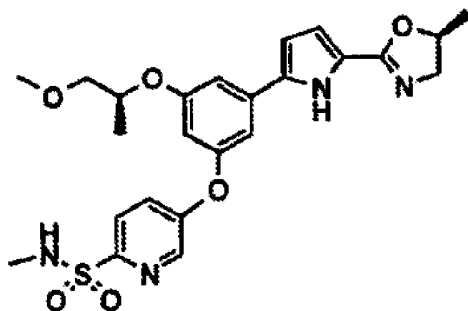
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,42 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,42 (3H, s), 3,49-3,53 (2H, m), 3,59 (1H, dd, $J = 10,3, 5,9$ Hz), 4,05 (1H, dd, $J = 14,2, 9,3$ Hz), 4,55-4,61 (1H, m), 4,79-4,86 (1H, m), 5,30 (2H, br s), 6,50 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,56 (1H, t, $J = 2,2$ Hz),

6,75 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,85 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 7,03 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 8,5, 2,7$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 487,16619 (M+H)⁺.

(Exemplo 121)

5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridino-2-sulfonamida



(121a) 5-Cloro-N-metilpiridino-2-sulfonamida

Dissolveu-se 5-cloropiridino-2-tiol (1,00 g, 6,87 mmol) sintetizado no Exemplo (119a) em diclorometano (30 mL)/ácido clorídrico a 1 N (30 mL), e arrefeceu-se até -5 °C. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa a 7% de perclorato de sódio arrefecida por gelo (30 mL) gota a gota enquanto era mantida a 0 °C ou abaixo disso, e a agitação foi levada a cabo como estava durante 15 minutos. A fase orgânica foi extraída com um funil de separação previamente arrefecido por gelo, e foi arrefecida até -78 °C, foi adicionada uma solução em diclorometano

(10 mL) de uma solução disponível comercialmente de metilamina/metanol a 40% (1,33 mL, 17,2 mmol), e a temperatura foi elevada até 0 °C, seguido de agitação durante 2 horas. À solução reaccional foi adicionada água (50 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 30%-80%) para produzir o composto desejado (889 mg, rendimento 63%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,77 (3H, d, J = 4,9 Hz), 4,81 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(121b) 5-Cloro-N-(4-metoxibenzil)-N-metilpiridino-2-sulfonamida

Dissolveu-se 5-cloro-N-metilpiridino-2-sulfonamida (889 mg, 4,30 mmol) sintetizado no Exemplo (121a) em N,N-dimetilformamida (15 mL), e foi-lhe adicionado hidreto de sódio (172 mg, 4,30 mmol). Após arrefecimento por gelo, foi adicionado cloreto de p-metoxibenzilo (0,70 mL, 5,16 mmol), e a temperatura foi elevada até à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 3 horas. Foi adicionada água (20 mL) à solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (20 mL). A fase

orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-20%) para produzir o composto desejado (817 mg, rendimento 58%) na forma de um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,79 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,36 (2H, s), 6,87 (2H, dt, J = 9,4, 2,4 Hz), 7,25 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(121c) N-(4-Metoxibenzil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridino-2-sulfonamida

Dissolveram-se 5-cloro-N-(4-metoxibenzil)-N-metilpiridino-2-sulfonamida (228 mg, 0,70 mmol) sintetizada no Exemplo (121b) e 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (220 mg, 0,67 mmol) sintetizado no Exemplo (116d) em N,N-dimetilformamida (3 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de cézio (434 mg, 1,33 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (20 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de

cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0,5%-5%) para produzir o composto desejado (293 mg, rendimento 71%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,43 (3H, d, J = 5,9 Hz), 2,79 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,49-3,61 (3H, m), 3,81 (3H, s), 4,08 (1H, dd, J = 13,7, 9,3 Hz), 4,37 (2H, s), 4,55-4,62 (1H, m), 4,80-4,87 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,87-6,89 (3H, m), 7,03 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(121d) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridino-2-sulfonamida

Dissolveu-se N-(4-metoxibenzil)-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridino-2-sulfonamida (292 mg, 0,47 mmol) sintetizada no Exemplo (121c) em ácido trifluoroacético (2 mL), e a agitação foi levada a cabo a 45 °C durante 1 hora. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foram adicionados diclorometano e trietilamina em pequenas porções ao resíduo, e o solvente foi removido de novo por destilação sob pressão

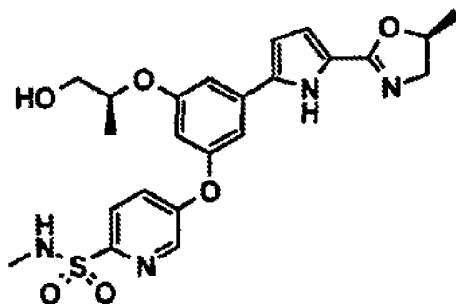
reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-4%) para produzir o composto desejado (208 mg, rendimento 88%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,76 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,49-3,61 (3H, m), 4,08 (1H, dd, J = 13,9, 9,0 Hz), 4,61-4,55 (1H, m), 4,84 (1H, dd, J = 15,1, 7,3 Hz), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,56 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,86 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz).

MS (ESI) m/z : 501,18090 (M+H)⁺.

(Exemplo 122)

5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridino-2-sulfonamida



Dissolveu-se 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridino-2-sulfonamida (166 mg, 0,32

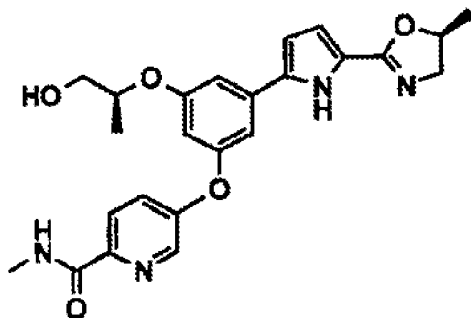
mmol) sintetizada no Exemplo (121d) em diclorometano (5 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,34 mL, 0,34 mmol) a -78 °C sob atmosfera de azoto. Subsequentemente, a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente, seguido de agitação durante 1,5 horas. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-4%) para produzir o composto desejado (119 mg, rendimento 78%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,75 (3H, s), 3,54 (1H, dd, J = 13,7, 7,3 Hz), 3,75-3,77 (2H, m), 4,08 (1H, dd, J = 9,3, 13,7 Hz), 4,52-4,58 (1H, m), 4,81-4,88 (1H, m), 6,43 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,75 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,83 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,39 (1H, s).

MS (ESI) *m/z*: 487,16369 (M+H)⁺.

(Exemplo 123)

**5-(3-[(1*S*)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-
N-metilpiridino-2-carboxamida**

**(123a) 5-Fluoro-N-metilpiridino-2-carboxamida**

Dissolveu-se ácido 5-fluoropiridino-2-carboxílico (495 mg, 3,51 mmol) em diclorometano (10 mL), e foram-lhe adicionados HOBt·H₂O (591 mg, 3,86 mmol), WSCI·HCl (1,35 g, 7,02 mmol), trietilamina (2,44 mL, 17,5 mmol) e uma solução a 40% de metilamina/metanol (0,82 mL, 10,5 mmol), seguido de agitação durante 15 horas. À solução reaccional foi adicionada água (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-50%) para produzir o composto desejado (490 mg, rendimento 91%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,03 (3H, d, J = 5,5 Hz), 7,53 (1H, dt, J = 2,7, 8,6 Hz), 7,85 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J = 8,2, 4,7 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,7 Hz).

(123b) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpiridino-2-carboxamida

Dissolveram-se 5-fluoro-N-metilpiridino-2-carboxamida (122 mg, 0,79 mmol) sintetizada no Exemplo (123a) e 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (275 mg, 0,83 mmol) sintetizado no Exemplo (116d) em N,N-dimetilformamida (3 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (219 mg, 1,58 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (283 mg, rendimento 77%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,42 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,03 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,41 (3H, s), 3,48-3,61 (3H, m), 4,08 (1H, dd, J = 13,9, 9,2 Hz), 4,53-4,60 (1H, m), 4,80-4,86 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,53 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,83 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,00 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,86 (1H, br s), 8,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,7 Hz).

(123c) 5-(3-[(1*S*)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-*N*-metilpiridino-2-carboxamida

Dissolveu-se 5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-*N*-metilpiridino-2-carboxamida (176 mg, 0,38 mmol) sintetizada no Exemplo (123b) em diclorometano (5 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,50 mL, 0,50 mmol) a -78 °C. Subsequentemente, a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente, seguido de agitação durante 1 hora. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (118 mg, rendimento 69%) na forma de um sólido branco.

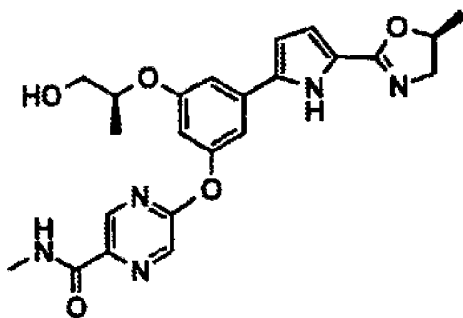
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,28 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,42 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,03 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 13,9, 7,2 Hz), 3,76 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 13,9, 9,2 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 11,1, 6,1 Hz), 4,83 (1H, dt, J = 11,7, 4,6 Hz), 6,38 (1H, s), 6,45 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,80 (1H, s), 6,93

(1H, s), 7,35 (1H, dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 451,19720 (M+H)⁺.

(Exemplo 124)

5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpirazino-2-carboxamida



(124a) 5-Cloro-N-metilpirazino-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-cloropirazino-2-carboxílico (1,99 g, 12,6 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL), e foram-lhe adicionados HOBt·H₂O (591 mg, 3,86 mmol), WSCI·HCl (1,35 g, 7,02 mmol), N-metilmorfolina (2,76 mL, 25,1 mmol) e uma solução a 40% de metilamina/metanol (2,92 mL, 37,6 mmol), seguido de agitação durante 18 horas. À solução reaccional foi adicionada água (50 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato

de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-75%) para produzir o composto desejado (585 mg, rendimento 27%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,03 (3H, d, J = 4,9 Hz), 7,60 (1H, br s), 8,09 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,93 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(124b) 5-(3-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-N-metilpirazino-2-carboxamida

Dissolveram-se 5-cloro-N-metilpirazino-2-carboxamida (171 mg, 1,00 mmol) sintetizada no Exemplo (124a) e 3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenol (300 mg, 0,91 mmol) sintetizado no Exemplo (116d) em N,N-dimetilformamida (3 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (376 mg, 2,72 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 5 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada mais 5-cloro-N-metilpirazino-2-carboxamida (110 mg, 0,64 mmol), e a agitação foi levada a cabo durante 3 horas. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada

sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir um sólido branco (206 mg).

Este produto foi dissolvido em diclorometano (5 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,57 mL, 0,57 mmol) a -78 °C. Subsequentemente, a temperatura foi trazida de novo até à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 1,5 horas. A solução reaccional foi arrefecida de novo até -78 °C, foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 1,00 mL, 1,00 mmol), e a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente, seguido de agitação durante 3 horas. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (87,8 mg, rendimento 21%) na forma de um sólido branco.

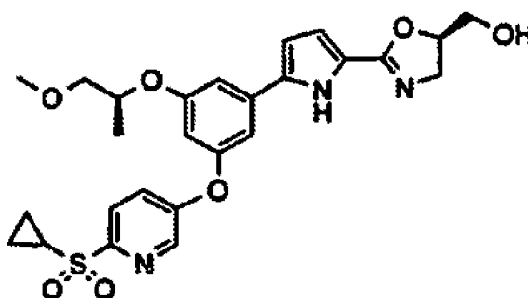
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,05 (3H, d, J = 5,4 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 13,9, 7,6 Hz), 3,77 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,09 (1H,

dd, $J = 13,9, 9,0$ Hz), 4,56 (1H, dd, $J = 11,2, 5,9$ Hz), 4,87-4,80 (1H, m), 6,49 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 6,60 (1H, s), 6,75 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,62 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,29 (1H, s), 8,93 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 452,19252 (M+H)⁺.

(Exemplo 125)

{(5R)-2-[5-(3-{[6-(Ciclopropilsulfonil)piridin-3-il]oxi}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol



(125a) 5-Cloro-2-[(3-cloropropil)tio]piridina

Dissolveu-se 5-cloropiridino-2-tiol (600 mg, 4,12 mmol) sintetizado no Exemplo (119a) em metanol (15 mL), e foram-lhe adicionados uma solução de metóxido de sódio/metanol a 28% (0,95 mL, 4,94 mmol) e 1-bromo-3-cloropropano (0,61 mL, 6,18 mmol), seguido de agitação a 60 °C durante 1,5 horas. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (40 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo

(40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e foi levada a cabo a secagem por vácuo para produzir o composto desejado (849 mg, rendimento 92%) na forma de um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,26-2,31 (2H, m), 3,55-3,58 (2H, m), 3,67 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(125b) 5-Cloro-2-[(3-cloropropil)sulfonil]piridina

Dissolveu-se 5-cloro-2-[(3-cloropropil)tio]piridina (846 mg, 3,80 mmol) sintetizada no Exemplo (125a) em diclorometano (20 mL) e arrefeceu-se com gelo, e subsequentemente foi-lhe adicionado ácido m-cloroperbenzóico (2,02 g, 7,62 mmol), seguido de agitação como estava durante 1 hora. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (40 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-20%) para produzir o composto desejado (733 mg, rendimento 76%) na forma de um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,21-2,14 (2H, m), 3,30 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,6, 0,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 5,1, 3,1 Hz).

(125c) 5-Cloro-2-(ciclopropilsulfonil)piridina

Dissolveu-se 5-cloro-2-[(3-cloropropil)sulfonil]-piridina (732 mg, 3,05 mmol) sintetizada no Exemplo (125b) em tetra-hidrofurano (10 mL) e arrefeceu-se até -30 °C, e subsequentemente foi-lhe adicionado *t*-butóxido de potássio (582 mg, 5,18 mmol), seguido de agitação como estava durante 30 minutos. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (40 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-25%) para produzir o composto desejado (397 mg, rendimento 60%). RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,07-1,12 (2H, m), 1,37-1,41 (2H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 7,91 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,71 (1H, dd, J = 2,3, 0,8 Hz).

(125d) N-[(2*S*)-2,3-Di-hidroxi-propil]-5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1*H*-pirrolo-2-carboxamida

Dissolveu-se ácido 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1*H*-pirrólo-2-carboxílico (9,32 g, 20,8 mmol) sintetizado no Exemplo (106c) em metanol (200 mL), e foram-lhe adicionados (*S*)-(-)-3-amino-1,2-propanodiol (5,01 g, 55,0 mmol) e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio n-hidratado (10,13 g, 32,3 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foram adicionados água (300 mL) e acetato de etilo (200 mL) ao resíduo resultante, e a solução foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 70%-100%) para produzir o produto desejado (9,32 g, rendimento 86%) na forma de um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,11 (18H, d, J = 7,0 Hz), 1,22-1,29 (3H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,07-3,14 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,54-3,66 (5H, m), 3,83-3,90 (1H, m), 4,49-4,57 (1H, m), 6,34 (1H, t, J = 6,5 Hz), 6,42 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,67 (1H, t, J = 1,6 Hz), 6,73 (1H, t, J = 1,6 Hz), 9,55 (1H, br s).

(125e) N-{(2S)-2-Hidroxi-3-[(tri-isopropilsilil)oxi]propil}-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se N-[(2S)-2,3-di-hidroxipropil]-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida (9,30 g, 17,9 mmol) sintetizada no Exemplo (125d) em diclorometano (180 mL), e foram-lhe adicionados cloreto de tri-isopropilsililo (4,25 mL, 19,9 mmol), trietilamina (7,45 mL, 53,5 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (2,20 g, 18,0 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2,5 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (300 mL) para separar a solução, e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 10%-35%) para produzir o composto desejado (10,56 g, rendimento 87%) na forma de um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,18-1,06 (39H, m), 1,22-1,30 (3H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,20 (1H, d, J = 4,3 Hz), 3,38-3,44 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,5 Hz), 3,66-3,79 (3H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,49-4,56 (1H, m), 6,30 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,41 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,72 (1H, t, J = 2,0 Hz), 9,34 (1H, br s).

(125f) (5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5{[(tri-isopropilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazole

Dissolveu-se N-{(2S)-2-hidroxi-3-[(tri-isopropilsilil)oxi]propil}-5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrólo-2-carboxamida (10,54 g, 15,6 mmol) sintetizada no Exemplo (125e) em tetra-hidrofurano (160 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (5,51 g, 31,6 mmol) e trietilamina (8,70 mL, 62,4 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas sob atmosfera de azoto, e subsequentemente a temperatura foi elevada até 60 °C, seguido de agitação durante 3 horas. À solução reaccional foi adicionada água (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 5%-30%) para produzir o composto desejado (9,72 g, rendimento 95%) na forma de um óleo castanho.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,04-1,14 (39H, m), 1,22-1,29 (3H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,2, 5,9 Hz), 3,85-3,90 (3H, m), 4,02 (1H, dd, J = 14,1,9,8 Hz), 4,48-4,54 (1H, m), 4,72-4,78 (1H, m), 6,39 (1H, t,

$J = 2,0$ Hz), 6,45 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,67 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,71 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 3,9$ Hz).

(125g) 3-{5-[(5R)-5-(Hidroxilmetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]fenol

Dissolveu-se (5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]-5-[(tri-isopropilsilil)oxi]fenil}-1H-pirrol-2-il)-5{[(tri-isopropilsilil)oxi]metil}-4,5-di-hidro-1,3-oxazole (9,69 g, 14,7 mmol) sintetizado no Exemplo (125f) em tetra-hidrofurano (150 mL), e foi-lhe adicionado fluoreto de tetrabutilamónio (solução a 1 mol/L em tetra-hidrofurano, 30,0 mL, 30 mmol) gota a gota a 0 °C, seguido de agitação a 0 °C durante 30 minutos. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (200 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano =3%-7%) para produzir o composto desejado (6,50 g, rendimento ~100%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,41 (3H, s), 3,48 (1H, dd, $J = 10,2, 4,3$ Hz), 3,58 (1H, dd, $J = 10,2, 5,9$ Hz), 3,78 (1H, dd, $J = 12,5, 5,5$ Hz),

3,92-3,97 (2H, m), 4,12 (1H, dd, $J = 13,7, 9,8$ Hz), 4,51-4,59 (1H, m), 4,88-4,94 (1H, m), 6,39 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,47 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 6,72 (1H, s), 6,82 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 7,06 (1H, s), 11,05 (1H, br s).

(125h) { (5R)-2-[5-(3-{[6-(Ciclopropilsulfonyl)pyridin-3-yl]oxy}-5-[(1S)-2-methoxy-1-methyletoxy]phenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-yl}metanol

Dissolveram-se 5-cloro-2-(ciclopropilsulfonyl)piridina (168 mg, 0,77 mmol) sintetizada no Exemplo (125c) e 3-{5-[(5R)-5-(hidroxilmetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-yl]-1H-pirrol-2-yl}-5-[(1S)-2-methoxy-1-methyletoxy]fenol (401 mg, 1,16 mmol) sintetizado no Exemplo (125g) em N,N-dimetilformamida (2 mL), e foi-lhe adicionado carbonato de potássio (213 mg, 154 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0,5%-5%) para produzir o composto desejado (139 mg, rendimento 34%) na forma de um sólido branco.

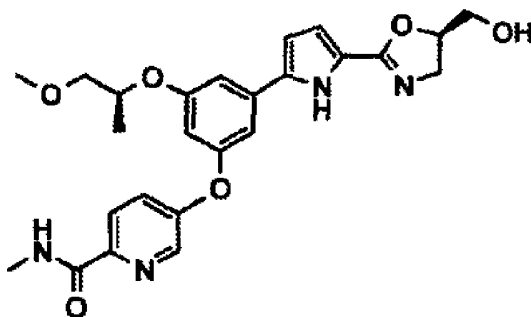
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,06-1,11 (2H, m), 1,31 (3H, d,

$J = 6,3$ Hz), 1,37-1,41 (2H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 3,42 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,50 (1H, dd, $J = 10,2, 3,9$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J = 10,2, 6,3$ Hz), 3,68-3,79 (2H, m), 3,87 (1H, dd, $J = 12,3, 2,9$ Hz), 4,03 (1H, dd, $J = 14,1, 9,8$ Hz), 4,60-4,53 (1H, m), 4,84-4,77 (1H, m), 6,49 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,57 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,86 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,03 (1H, s), 7,42 (1H, dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 528,17975 (M+H)⁺.

(Exemplo 126)

5-(3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-metilpiridino-2-carboxamida



Dissolveram-se 5-fluoro-N-metilpiridino-2-carboxamida (150 mg, 0,97 mmol) sintetizada no Exemplo (123a) e 3-{5-[(5R)-5-(hidroxilmetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol (438 mg, 1,27 mmol) sintetizado no Exemplo (125 g) em N,N-dimetilformamida (3 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de

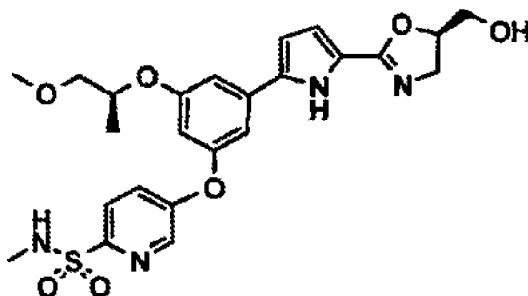
potássio (269 mg, 1,95 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (281 mg, rendimento 60%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,03 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,41 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 10,3, 3,9 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,3, 6,3 Hz), 3,69 (1H, dd, J = 11,7, 5,4 Hz), 3,76 (1H, dd, J = 13,9, 7,1 Hz), 3,85 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 14,2, 9,3 Hz), 4,58-4,52 (1H, m), 4,78 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,83 (1H, t, J = 1,7 Hz), 6,98 (1H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,86 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 481,20954 (M+H)⁺.

(Exemplo 127)

5-(3-{5-[(5*R*)-5-(Hidroximetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-*N*-metilpiridino-2-sulfonamida



(127a) 5-(3-{5-[(5R)-5-Hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi] fenoxi)-N-(4-metoxibenzil)-N-metilpiridino-2-sulfonamida

Dissolveram-se 5-cloro-N-(4-metoxibenzil)-N-metilpiridino-2-sulfonamida (427 mg, 1,31 mmol) sintetizada no Exemplo (121b) e 3-{5-[(5R)-5-(hidroxilmetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenol (568 mg, 1,64 mmol) sintetizado no Exemplo (125g) em N,N-dimetilformamida (5 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (361 mg, 2,61 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 2 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (40 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (40 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-3,5%) para produzir o

composto desejado (228 mg, rendimento 27%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,31 (3H, d, J = 5,9 Hz), 2,79 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,3, 3,9 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,3, 6,3 Hz), 3,69-3,73 (1H, m), 3,75-3,81 (4H, m), 3,87 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 14,2, 9,8 Hz), 4,37 (2H, s), 4,55-4,58 (1H, m), 4,79-4,84 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,58 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,85 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, s), 7,28 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(127b) 5-(3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-metilpiridino-2-sulfonamida

Dissolveu-se 5-(3-{5-[(5R)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-N-(4-metoxibenzil)-N-metilpiridino-2-sulfonamida (292 mg, 0,47 mmol) sintetizada no Exemplo (127a) em ácido trifluoroacético (2 mL), e a agitação foi levada a cabo a 45 °C durante 6 horas. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, foram adicionados diclorometano e trietilamina em porções pequenas ao resíduo, e o solvente foi removido novamente por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-4%) para produzir o

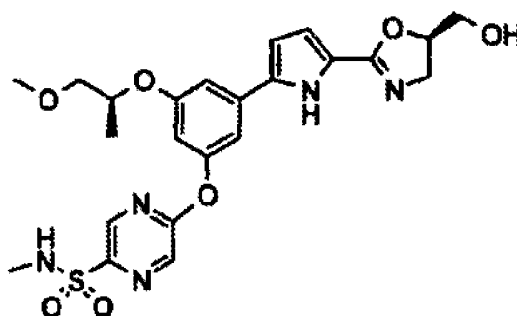
composto desejado (184 mg, rendimento 100%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,76 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,49-3,61 (3H, m), 4,08 (1H, dd, J = 13,9, 9,0 Hz), 4,61-4,55 (1H, m), 4,84 (1H, dd, J = 15,1, 7,3 Hz), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,56 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,86 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 517,17549 (M+H)⁺.

(Exemplo 128)

5-(3-{5-[(5*R*)-5-(Hidroximetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi)-*N*-metilpirazino-2-sulfonamida



(128a) 5-Bromopirazino-2-tiol

Sob atmosfera de azoto, dissolveu-se 2,5-dibromopirazina (300 mg, 1,26 mmol) em dimetilsulfóxido (3 mL), e foi-lhe adicionado dissulfureto de sódio nono-hidratado

(454 mg, 1,89 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 1,5 horas. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, e foi-lhe adicionada água (30 mL), seguido de neutralização com ácido clorídrico a 5 N. Após o precipitado resultante ter sido removido por filtração e lavado com água, o sólido resultante foi dissolvido em éter dietílico/tetra-hidrofurano, e os insolúveis foram removidos por filtração. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e foi levada a cabo a secagem por vácuo para produzir o composto desejado (163 mg, rendimento 68%) na forma de um sólido laranja.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,19 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

(128b) 5-Bromo-N-metilpirazino-2-sulfonamida

Dissolveu-se 5-bromopirazino-2-tiol (988 mg, 5,17 mmol) sintetizado no Exemplo (128a) em diclorometano (15 mL)/ácido clorídrico a 1 N (15 mL), e arrefeceu-se até -10 °C. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa a 7% de perclorato de sódio arrefecida por gelo (15 mL) gota a gota enquanto era mantida a -5 °C ou abaixo disso, e a agitação foi levada a cabo como estava durante 1 hora. A fase orgânica foi extraída com um funil de separação previamente arrefecido por gelo e foi arrefecida até 0 °C, foi-lhe adicionada uma solução disponível comercialmente de metilamina/metanol a 40% (1,00 mL, 12,9 mmol), e a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente, seguido de agitação durante 17 horas. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de

cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-30%) para produzir o composto desejado (147 mg, rendimento 11%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,83 (3H, d, J = 5,5 Hz), 4,80 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,96 (1H, d, J = 1,2 Hz).

(128c) 5-(3-{5-[(5R)-5-(Hidroximetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenoxi)-N-metilpirazino-2-sulfonamida

Dissolveram-se 5-bromo-N-metilpirazino-2-sulfonamida (147 mg, 0,58 mmol) sintetizada no Exemplo (128b) e 3-{5-[(5R)-5-(hidroxilmetil)-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenol (262 mg, 0,76 mmol) sintetizado no Exemplo (125g) em acetonitrilo (6 mL), e foi-lhe adicionado carbonato de potássio (161 mg, 1,17 mmol), seguido de agitação durante 4 horas sob atmosfera de azoto. Foi adicionada água (20 mL) à solução reaccional, e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro.

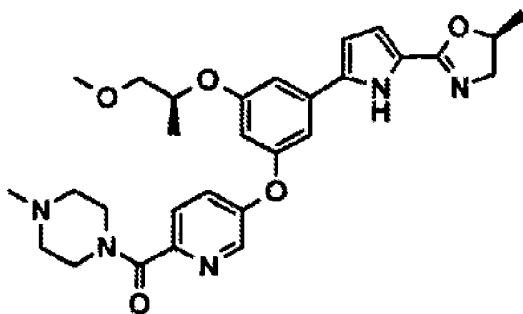
O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-3,5%) para produzir o composto desejado (161 mg, rendimento 54%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,81 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,3, 3,9 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,3, 5,9 Hz), 3,68-3,76 (2H, m), 3,85 (1H, dd, J = 12,2, 3,4 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 14,2, 9,8 Hz), 4,60-4,54 (1H, m), 4,76-4,82 (1H, m), 5,23 (1H, s), 6,49 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,96 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,06 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,0 Hz).

MS (ESI) m/z : 518,17036 (M+H)⁺.

(Exemplo 129)

1-{[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}feno-xi)piridin-2-il]carbonil}-4-metilpiperazina



(129a) 5-Fluoro-piridino-2-carboxilato de metilo

Dissolveu-se 2-bromo-5-fluoro-piridina (3,80 g, 21,6 mmol) disponível comercialmente em metanol (50 mL) e N,N-dimetilformamida (50 mL), e foram-lhe adicionados acetato de paládio (484 mg, 2,16 mmol), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,39 g, 4,32 mmol) e trietilamina (6,0 mL, 43,2 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 dias sob atmosfera de monóxido de carbono, e removeram-se por filtração os insolúveis na solução reaccional. Foi adicionada água (100 mL), seguida de extracção com acetato de etilo (100 mL), e a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-50%) para produzir o composto desejado (2,87 g, rendimento 86%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,01 (3H, s), 7,54 (1H, dt, J = 8,6, 3,9 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,6, 4,7 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,7 Hz).

(129b) 5-(3-{5-[(Benziloxi)carbonil]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenoxi)piridino-2-carboxilato de metilo

Dissolveram-se 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil}-1H-pirrólo-1,2-dicarboxilato de 2-benzilo

1-*t*-butilo (4,08 g, 8,47 mmol) sintetizado no Exemplo (78g) e 5-fluoro-piridino-2-carboxilato de metilo (1,45 g, 9,32 mmol) sintetizado no Exemplo (129a) em *N,N*-dimetilformamida (30 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (3,51 g, 25,4 mmol), seguido de agitação a 100 °C durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (100 mL), e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: acetato de etilo/hexano = 0%-35%).

O sólido amarelo resultante foi dissolvido em diclorometano (5 mL), e foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético (7,5 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado

(3,26 g, rendimento 75%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,40 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 10,2, 3,9 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,4, 6,5 Hz), 4,00 (3H, s), 4,52-4,59 (1H, m), 5,32 (2H, s), 6,50 (1H, t, J = 2,9 Hz), 6,59 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,99-6,97 (2H, m), 7,34-7,44 (5H, m), 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,22 (1H, s).

(129c) Ácido 5-(3-{[6-(metoxicarbonil)]piridin-3-il}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico

Dissolveu-se 5-(3-{5-[(benziloxi)carbonil]-1H-pirrol-2-il}-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenoxi)piridino-2-carboxilato de metilo (3,18 g, 6,16 mmol) sintetizado no Exemplo (129b) em ácido fórmico/etanol a 5% (200 mL), e foi-lhe adicionado um catalisador de paládio em carbono a 10% (2,00 g), seguido de agitação durante 2 horas sob atmosfera de hidrogénio. O catalisador de paládio em carbono foi removido por filtração através de Celite, seguido de lavagem com tetra-hidrofurano. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, seguido de diluição com diclorometano (100 mL), lavagem com água, e secagem sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir o composto desejado (2,41 g, rendimento 92%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,46

(3H, s), 3,54 (1H, dd, $J = 10,2, 3,9$ Hz), 3,66 (1H, dd, $J = 10,2, 6,6$ Hz), 4,00 (3H, s), 4,71 (1H, td, $J = 6,3, 4,3$ Hz), 6,49 (1H, dd, $J = 3,9, 2,7$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,92 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J = 3,9, 2,3$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 10,46 (1H, s).

(129d) 5-(3-{[(2R)-2-hidroxiopropil]carbamoil}-1H-pirrol-2-il)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenoxi}piridino-2-carboxilato de metilo

Dissolveu-se ácido 5-(3-{[6-(metoxicarbonil)]piridin-3-il}oxi)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoksi]fenil)-1H-pirrólo-2-carboxílico (800 mg, 1,87 mmol) sintetizado no Exemplo (129c) em metanol (20 mL), e foram-lhe adicionados (R)-(-)-1-amino-2-propanol (339 μ L, 4,30 mol) e cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio n-hidratado (829 mg, 2,99 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 16 horas sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (726 mg, rendimento 80%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,32 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,25-3,32 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, dd, $J = 10,2, 3,9$ Hz), 3,57-3,65 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,58 (1H, td, $J = 6,3, 4,0$ Hz), 6,35 (1H, s), 6,48 (1H,

dd, $J = 3,9, 3,1$ Hz), 6,57 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 6,61 (1H, dd, $J = 3,9, 2,3$ Hz), 6,85 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,00 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,66 (1H, s).

(129e) 5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridino-2-carboxilato de metilo

Dissolveu-se 5-(3-{[(2R)-2-hidroxiopropil]carbamoil}-1H-pirrol-2-il)-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenoxi}piridino-2-carboxilato de metilo (726 mg, 1,50 mmol) sintetizado no Exemplo (129d) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (523 mg, 3,00 mmol) e trietilamina (0,63 mL, 4,50 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 5 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-7,5%) para produzir o composto desejado (264 mg, rendimento 38%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,42 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,41 (3H, d, $J = 3,1$ Hz), 3,54 (3H,

ddt, $J = 26,4, 11,3, 4,4$ Hz), 4,01 (3H, s), 4,04-4,11 (1H, m), 4,60-4,53 (1H, m), 4,87-4,78 (1H, m), 6,49 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,55 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,83 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,99 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

(129f) Ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridino-2-carboxílico

Dissolveu-se 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridino-2-carboxilato de metilo (264 mg, 0,57 mmol) sintetizado no Exemplo (129e) em metanol (20 mL), e foram-lhe adicionados água (3 mL) e hidróxido de lítio mono-hidratado (71 mg, 1,70 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 1 hora sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (50 mL), seguido de extracção duas vezes com diclorometano (40 mL), lavagem com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e de secagem sobre sulfato sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e foi levada a cabo a secagem sob vácuo para produzir o composto desejado (256 mg, rendimento 100%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,40 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,67 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,43 (3H, s), 3,58-3,65 (2H, m), 3,78 (1H, dd, $J = 11,2, 7,8$ Hz), 4,29 (1H, t, $J = 10,3$ Hz),

4,84-4,90 (1H, m), 5,30-5,36 (1H, m), 6,65 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,69 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 7,21 (2H, s), 7,50 (1H, dd, $J = 7,3, 3,4$ Hz), 7,56 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

(129g) 1-[[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5 metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-il]carbonil]-4-metilpiperazina

Dissolveu-se ácido 5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridino-2-carboxílico (270 mg, 0,60 mmol) sintetizado no Exemplo (129f) em tetra-hidrofurano (5 mL), e foram-lhe adicionados N-metilpiperazina (199 μ L, 1,79 mmol), HATU (454 mg, 1,19 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (624 μ L, 3,58 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 dias sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (15 mL), seguido de secagem sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (208 mg, rendimento 65%) na forma de um sólido amarelo pálido.

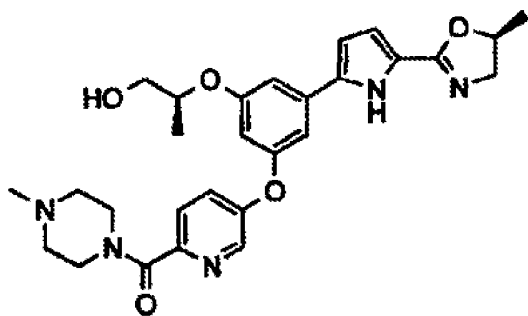
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,42 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 2,33 (3H, s), 2,44 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 2,52 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,41 (3H, d,

$J = 0,8$ Hz), 3,48-3,60 (3H, m), 3,73 (2H, br s), 3,84 (2H, br s), 4,08 (1H, dd, $J = 14,3, 9,2$ Hz), 4,56 (1H, dd, $J = 10,2, 6,3$ Hz), 4,83 (1H, dd, $J = 15,6, 6,6$ Hz), 6,49 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 6,54 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,81 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,95 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 534,27234 (M+H)⁺.

(Exemplo 130)

(2S)-2-[3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-({6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}oxi)fenoxi]propan-1-ol



Dissolveu-se 1-{[5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)piridin-2-il]carbonil}-4-metilpiperazina (185 mg, 0,35 mmol) sintetizada no Exemplo (129g) em diclorometano (10 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 694 μ L, 0,694 mmol) a -78 °C. Subsequentemente, a temperatura foi trazida

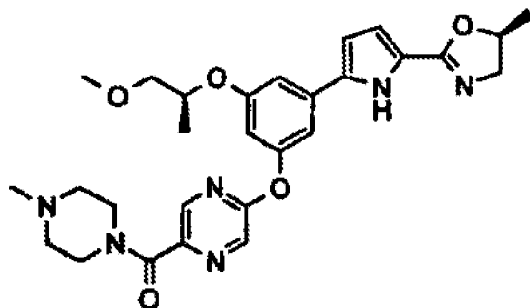
de novo para a temperatura ambiente, seguido de agitação durante 50 minutos. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-10%) para produzir o composto desejado (51 mg, rendimento 28%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,28 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,34 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 4,9 Hz), 2,53 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 13,9, 7,2 Hz), 3,72 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,78 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,84 (2H, s), 4,09 (1H, dd, J = 13,9, 9,2 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 11,3, 5,5 Hz), 4,85 (1H, dt, J = 11,6, 4,5 Hz), 6,35 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,79 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,90 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,6, 0,8 Hz), 8,33 (1H, t, J = 1,8 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 520,25784 (M+H)⁺.

(Exemplo 131)

2-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina



(131a) 2-Cloro-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina

Dissolveu-se ácido 5-hidroxi-pirazino-2-carboxílico (5,00 g, 39,0 mmol) disponível comercialmente em cloreto de tionilo (64 mL), e foram-lhe adicionadas algumas gotas de N,N-dimetilformamida, seguido de aquecimento até refluxo durante 5 horas sob atmosfera de azoto. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi diluído com diclorometano (50 mL). Enquanto era arrefecida num banho de gelo, foram adicionados di-isopropiletilamina (18,7 mL, 107 mmol) e 1-metilpiperazina (4,37 mL, 39,2 mmol), e a agitação foi levada a cabo à temperatura ambiente durante 3 dias sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada água (100 mL), e a extracção foi levada a cabo com diclorometano (100 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de

eluição: metanol/diclorometano = 3%-5%) para produzir o composto desejado (5,32 g, rendimento 62%) na forma de um sólido castanho.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,34 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 5,1 Hz), 2,53 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,64 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,84 (2H, t, J = 4,9 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,76 (1H, d, J = 1,6 Hz).

(131b) 5-{3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-({5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazin-2-il}oxi)fenil}-1H-pirrólo-2-carboxilato de benzilo

Dissolveram-se 5-{3-hidroxi-5-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]fenil}-1H-pirrólo-1,2-dicarboxilato de 2-benzilo 1-*t*-butilo (2,00 g, 4,15 mmol) sintetizado no Exemplo (78g) e 2-cloro-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina (1,10 g, 4,57 mmol) sintetizada no Exemplo (131a) em N,N-dimetilformamida (20 mL), e foi-lhes adicionado carbonato de potássio (1,72 g, 12,5 mmol), seguido de agitação a 80 °C durante 4 horas sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi-lhe adicionada água (80 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-7,5%) para produzir um composto (2,88 g) na forma de um óleo castanho.

Este foi dissolvido em diclorometano (5 mL), e foi-lhe adicionado ácido trifluoroacético (5 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (50 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-7,5%) para produzir o composto desejado (1,96 g, rendimento 81%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,34 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 4,5 Hz), 2,53 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,41 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,9, 3,7 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 9,8, 5,5 Hz), 3,71 (2H, br s), 3,84 (2H, br s), 4,53-4,60 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 3,9, 2,7 Hz), 6,69 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,93 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J = 3,7, 2,5 Hz), 7,02 (1H, s), 7,34-7,44 (5H, m), 8,35 (1H, t, J = 1,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 0,8 Hz), 9,21 (1H, br s).

(131c) N-[(2R)-2-Hidroxiopropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-({5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirazin-2-il}oxi)fenil)-1H-pirrólo-2-carboxamida

Dissolveu-se 5-{3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-[(5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazin-2-il)oxi)fenil]-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de benzilo (1,94 g, 3,32 mmol) sintetizado no Exemplo (131b) em metanol (100 mL), e foi-lhe adicionado um catalisador de paládio em carbono a 10% (1,20 g), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2,5 horas sob atmosfera de hidrogénio. O catalisador de paládio em carbono foi removido por filtração através de Celite, seguido de lavagem com tetra-hidrofurano. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida para produzir um sólido branco (1,45 g).

Este sólido branco (700 mg, 1,41 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (86 mg, 0,71 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (30 mL), e foram-lhe adicionados WSCI·HCl (625 mg, 2,26 mmol) e (*R*)-1-amino-2-propanol (256 µL, 3,25 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 3 dias sob atmosfera de azoto. A solução reaccional foi diluída com diclorometano (60 mL), lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-10%) para produzir o produto desejado (447 mg, 50%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,23 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,33 (3H, d, J = 8,0 Hz), 2,34 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 4,7 Hz), 2,53 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,23-3,30 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 10,2, 4,3 Hz), 3,58-3,63 (2H, m), 3,71 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,84 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (1H, br s), 4,53-4,60 (1H, m), 6,37 (1H, s), 6,49 (1H, t, J = 3,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 3,9, 2,3 Hz), 6,66 (1H, s), 6,93 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,34 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,66 (1H, br s).

(131d) 2-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}fenoxi)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina

Dissolveu-se N-[(2R)-2-hidroxipropil]-5-(3-[(1S)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-({5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazin-2-il}oxi)fenil)-1H-pirrolo-2-carboxamida (447 mg, 0,81 mmol) sintetizada no Exemplo (131c) em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram-lhe adicionados ácido metano-sulfónico anidro (282 mg, 1,62 mmol) e trietilamina (0,34 mL, 2,43 mmol), seguido de agitação a 50 °C durante 4 horas sob atmosfera de azoto. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (30 mL), e a extracção foi levada a cabo duas vezes com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido

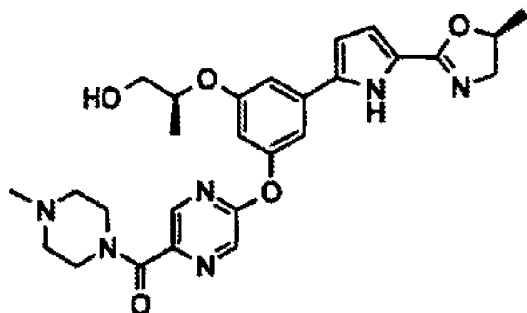
por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 0%-5%) para produzir o composto desejado (279 mg, rendimento 65%) na forma de um sólido amarelo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,42 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,34 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 4,7 Hz), 2,53 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,42 (3H, s), 3,49-3,62 (3H, m), 3,72 (2H, t, J = 4,3 Hz), 3,84 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,08 (1H, dd, J = 14,1, 9,0 Hz), 4,53-4,60 (1H, m), 4,87-4,78 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,65 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,91 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,2 Hz).

MS (ESI) m/z : 535,26585 (M+H)⁺.

(Exemplo 132)

(2S)-2-[3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-({5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirazin-2-il}oxi) fenoxi]propan-1-ol



Dissolveu-se 2-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}fenoxi)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina (259 mg, 0,48 mmol) sintetizada no Exemplo (131d) em diclorometano (15 mL), e foi-lhe adicionado tribrometo de boro (solução a 1,0 mol/L em diclorometano, 0,81 mL, 0,81 mmol) a -78 °C. Subsequentemente, a temperatura foi trazida de novo para a temperatura ambiente, seguido de agitação durante 3 horas. À solução reaccional foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e a extracção foi levada a cabo com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: metanol/diclorometano = 2%-8%) para produzir o composto desejado (62,4 mg, rendimento 25%) na forma de um sólido branco.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,28 (4H, d, J = 6,3 Hz), 1,41 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,34 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 4,5 Hz), 2,52 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 13,7, 7,4 Hz), 3,71 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,77-3,79 (2H, m), 3,83 (2H, t, J = 4,7 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 13,7, 9,4 Hz), 4,59 (1H, td, J = 11,5, 5,7 Hz), 4,83 (1H, dq, J = 17,8, 5,1 Hz), 6,44 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,47 (1H, s),

6,72 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 6,88 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J = 0,8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 521,25002 (M+H)⁺.

(Exemplo de Teste 1)

(1) Preparação da GK

Clonou-se cDNA codificando o polipéptido da GK pancreática humana (GenBank Accession No. NM_000162, variante 1 da glucoquinase humana) a partir de uma biblioteca de cDNA humano por reacção em cadeia da polimerase (PCR), e introduziu-se num vector de expressão de proteína de fusão com a glutathione S-transferase (GST) (GEX4T, GE Healthcare Bioscience). O vector foi introduzido em *Escherichia coli* (tal como BL21 ou JM109, Invitrogen), e a *E. coli* transformada foi cultivada de um dia para o outro a 37 °C seguido de recolha das células. Após congelação e descongelação das células recolhidas, suspenderam-se as células em tampão de fosfato contendo Triton-X a uma concentração final de 1% seguido da disrupção das células com um homogeneizador ultra-sónico. O sobrenadante obtido por tratamento com centrifugação a baixa velocidade do homogeneizado (10 000 x g, 30 minutos) foi adicionalmente sujeito a centrifugação a alta velocidade (100 000 x g, 10 minutos) seguido de recuperação do sobrenadante e purificação da proteína de fusão utilizando um sistema de purificação da proteína de fusão com a GST (Bulk GST Purification Module, GE Healthcare Bioscience). A proteína

de fusão com a GK foi dividida em alíquotas mais pequenas e foi armazenada a -80 °C.

(2) Teste de Actividade da GK

A actividade da GK foi medida utilizando a GK purificada em (1) acima. Mais especificamente, foi preparada uma solução da enzima, adicionando a GK purificada de (1) acima e glucose-6-fosfato desidrogenase (Sigma) à solução 1 de um estojo de ensaio de glucose (D-Glucose UV Method, Roche Diagnostics). A solução da enzima, um diluente do composto de teste e glucose (concentração final: 5 mM) foram misturados numa placa de 96 poços ELISA, e deixados reagir durante 30 minutos à temperatura ambiente. A seguir ao final da reacção, foi medida a absorvância a um comprimento de onda de 340 nm utilizando SpectraMax Plus (Molecular Probe). Adicionalmente, foi utilizada a absorvância dos que não reagiram (quando não foi adicionada glucose) como linha de base.

As taxas de activação da GK foram indicadas com valores representados pela seguinte fórmula numérica: (absorvância após reacção durante 30 minutos quando adicionado composto de teste)/(absorvância após reacção durante 30 minutos quando não adicionado composto de teste). Os resultados para as taxas de activação da GK obtidos a uma concentração do composto de teste de 1 μ M estão apresentados no Quadro 1.

(Quadro 1)

Exemplo	Taxa de Activação da GK
1	2,0
2	1,9
3	1,9
15	1,6
20	2,0
21	2,0
25	2,0
26	2,3
29	2,0
31	2,0
32	2,0
33	1,7
35	2,1
41	2,1
47	2,0
60	2,0
64	1,9
65	2,4
67	1,7
68	2,0
69	2,2
70	1,9
73	2,0
74	2,0
75	1,8
76	3,0
77	2,6

(continuação)

Exemplo	Taxa de Activação da GK
81	2,2
82	2,7
84	2,7
85	2,9
86	2,5
88	2,4
89	2,3
91	2,6
93	2,4
95	2,5
98	1,9
100	1,9
101	1,9
103	2,1
107	2,0
108	2,0
109	2,2
110	2,4
112	2,4
114	2,2
122	2,5
123	2,6
126	2,6
127	2,4

Com base nos resultados acima, os compostos da presente invenção têm superior actividade activadora da GK,

e são úteis como terapêuticos e/ou preventivos de uma doença seleccionada a partir do grupo consistindo de diabetes, tolerância debilitada para a glucose, diabetes gestacional, complicações crónicas da diabetes (incluindo neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética e macroangiopatia diabética) e síndrome metabólica.

Exemplo de Preparação 1: Cápsula

Composto do Exemplo 1 ou 78	50 mg
Lactose	128 mg
Amido de milho	70 mg
Estearato de magnésio	2 mg
	250 mg

Pós da formulação acima foram misturados e passados através de um crivo de malha 60 seguido do enchimento de uma cápsula de gelatina de 250 mg com os pós, para obter uma cápsula.

Exemplo de Preparação 2: Comprimido

Composto do Exemplo 1 ou 78	50 mg
Lactose	126 mg
Amido de milho	23 mg
Estearato de magnésio	1 mg
	200 mg

Pós da formulação acima foram misturados, granulados utilizando pasta de amido e secados, seguido da conformação em comprimidos com uma máquina para comprimidos para se obter um comprimido de 200 mg. Este comprimido pode se proporcionado com um revestimento de açúcar conforme o necessário.

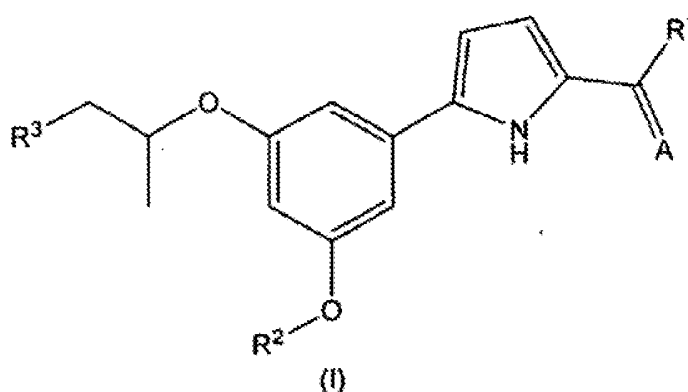
APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Um composto representado pela fórmula geral (I) da presente invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, tem superior actividade activadora da GK, e é útil como um terapêutico ou preventivo (e particularmente um terapêutico) para a diabetes, tolerância debilitada para a glucose, diabetes gestacional, complicações crónicas da diabetes (incluindo neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética e macroangiopatia diabética) ou síndrome metabólica (e particularmente diabetes ou tolerância debilitada para a glucose) para utilização em animais de sangue quente (e particularmente humanos).

Lisboa, 11 de setembro de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo a fórmula geral (I):



[em que,

A representa um grupo representado pelo fórmula $=\text{NOR}^4$, um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre,

R^4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$),

R^1 representa um grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), um grupo alcoxilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), um grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) halogenado, um grupo alcoxilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) halogenado, um grupo amino, um grupo mono-alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino, um grupo mono-alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)-amino halogenado, um grupo di-(alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$))-amino ou um grupo di-(alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) halogenado)-amino, ou

A e R^1 conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado formam um grupo heterocíclico que pode estar

substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α ,

R^2 representa um grupo fenilo que pode estar substituído com 1 a 5 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α ou um grupo heterocíclico que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α ,

R^3 representa um grupo hidroxilo ou um grupo alcóxilo(C_1-C_6), e

o Grupo de Substituintes α representa o grupo de substituintes seleccionados a partir de um átomo de halogéneo, um grupo alquilo(C_1-C_6), um grupo alquilo(C_1-C_6) halogenado, um grupo alcenilo(C_2-C_6), um grupo alcinilo(C_2-C_6), um grupo hidroxilo, um grupo alquilo(C_1-C_6) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo, um grupo alcóxilo(C_1-C_6), um grupo alcóxilo(C_1-C_6) halogenado, um grupo (alcóxilo(C_1-C_6))-(alquilo(C_1-C_6))), um grupo (alcóxilo(C_1-C_6))-(alcóxilo(C_1-C_6))), um grupo formilo, um grupo carboxilo, um grupo alquil(C_2-C_7)-carbonilo, um grupo alcoxi(C_2-C_7)-carbonilo, um grupo alquil(C_2-C_7)-carbonilóxido, um grupo alcoxi(C_2-C_7)-carbonilóxido, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono-alquil(C_1-C_6)-amino, um grupo di-(alquilo(C_1-C_6))amino, um grupo tioalquilo(C_1-C_6), um grupo alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, um grupo cicloalquil(C_3-C_6)-sulfonilo, um grupo hidroxialquil(C_1-C_6)-sulfonilo, um grupo (alcóxilo-

(C₁-C₆))-(alquil(C₁-C₆)-sulfonilo), um grupo representado pela fórmula -V-NR⁵R⁶ (em que V representa um grupo carbonilo ou um grupo sulfonilo, e R⁵ e R⁶ podem ser iguais ou diferentes e representam respectivamente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C₁-C₆), ou R⁵ e R⁶ conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um heterociclo saturado com 4 a 6 membros que pode estar substituído com 1 ou 2 grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo alquilo(C₁-C₆) e um grupo hidroxilo, e o heterociclo saturado com 4 a 6 membros pode conter adicionalmente um átomo de oxigénio ou átomo de azoto), um grupo mono-alquil(C₂-C₇)-carbonilamino, um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarboniloxilo, um grupo di-(alquilo(C₁-C₆))-aminocarboniloxilo, um grupo mono-alcoxi(C₂-C₇)-carbonilamino, um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, um grupo ciano, um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo opcionalmente substituído com um grupo alquilo(C₁-C₆) na posição 5, um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo opcionalmente substituído com um grupo alquilo(C₁-C₆) na posição 5, e um grupo oxo]

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

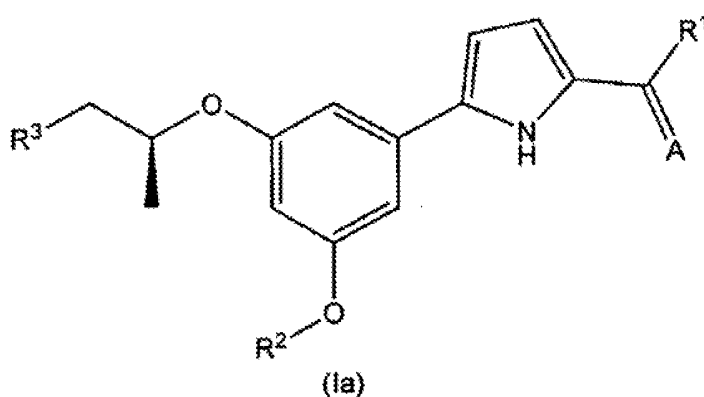
2. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, em que

o Grupo de Substituintes α representa o grupo de substituintes seleccionados a partir de um átomo de halogéneo, um grupo alquilo(C₁-C₆), um grupo alquilo(C₁-C₆) halogenado, um grupo alcenilo(C₂-C₆), um grupo alcini-

lo(C₂-C₆), um grupo hidroxilo, um grupo alquilo(C₁-C₆) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo, um grupo alcóxido(C₁-C₆), um grupo alcóxido(C₁-C₆) halogenado, um grupo (alcóxido(C₁-C₆))-(alquilo(C₁-C₆)), um grupo (alcóxido(C₁-C₆))-(alcóxido(C₁-C₆)), um grupo formilo, um grupo carboxilo, um grupo alquil(C₂-C₇)-carbonilo, um grupo alcóxi(C₂-C₇)-carbonilo, um grupo alquil(C₂-C₇)-carbonilóxido, um grupo alcóxi(C₂-C₇)-carbonilóxido, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-amino, um grupo di-(alquilo(C₁-C₆))-amino, um grupo tio-alquilo(C₁-C₆), um grupo alquil(C₁-C₆)-sulfonilo, um grupo cicloalquil(C₃-C₆)-sulfonilo, um grupo hidroxialquil(C₁-C₆)-sulfonilo, um grupo (alcóxido(C₁-C₆))-(alquil(C₁-C₆)-sulfonilo), um grupo representado pela fórmula -V-NR⁵R⁶ (em que V representa um grupo carbonilo ou um grupo sulfonilo, e R⁵ e R⁶ podem ser iguais ou diferentes e representam respectivamente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C₁-C₆), ou R⁵ e R⁶ conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um heterociclo saturado com 4 a 6 membros que pode estar substituído com 1 ou 2 grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo alquilo(C₁-C₆) e um grupo hidroxilo, e o heterociclo saturado com 4 a 6 membros pode adicionalmente conter um átomo de oxigénio ou um átomo de azoto), um grupo mono-alquil(C₂-C₇)-carbonilamino, um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilóxido, um grupo di-(alquilo(C₁-C₆))-aminocarbonilóxido, um grupo mono-alcóxi(C₂-C₇)-carbonilamino, um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-sulfonilamino, um grupo ciano, um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo opcionalmente substituído com um grupo alquilo(C₁-C₆) na posição 5, e um

grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo opcionalmente substituído com um grupo alquilo(C₁-C₆) na posição 5.

3. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, em que a fórmula geral (I) é uma fórmula geral (Ia);



4. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 3, em que A é um átomo de oxigênio.

5. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 4, em que R¹ é um grupo alquilo(C₁-C₆), um grupo alcóxilo-(C₁-C₆) ou um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-amino halogenado.

6. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 4, em que R¹ é um grupo metilo ou um grupo 2-cloroetilamino.

7. Composto ou seu sal farmacologicamente acei-

tável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 3, em que o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 2-piridilo, um grupo 5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo ou um grupo 1,3-benzotiazol-2-ilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes γ , e

o Grupo de Substituintes γ indica o grupo consistindo de um átomo de halogéneo, um grupo alquilo(C₁-C₆), um grupo alquilo(C₁-C₆) halogenado, um grupo alquilo(C₁-C₆) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo, um grupo alcóxilo(C₁-C₆), um grupo carboxilo, um grupo mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo, um grupo di-(alquilo(C₁-C₆))-aminocarbonilo e um grupo hidroxilo.

8. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 3, em que o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, um

grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5R)-5-hidroxiometil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1R)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4S)-4-[(1S)-1-hidroxietil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-4-hidroxi-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5S)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R,5R)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo ou um grupo 5,6-di-hidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo.

9. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 3, em que o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5S)-5-metil-4,5-di-hidro-

1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*R*)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxi-etil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*S*)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*,5*R*)-5-hidroxiimetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo 1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-carboxil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, um grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, um grupo 4,5-di-hidro-1,3-tiazol-2-ilo ou um grupo 5,6-di-hidro-4*H*-1,3-oxazin-2-ilo.

10. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 3, em que o grupo heterocíclico formado por A e R¹ conjuntamente com o átomo de carbono a eles ligado e que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes α é um grupo 4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*)-4-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (5*R*)-5-hidroximetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxi-etil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*S*)-4-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo

(4*R*, 5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo, um grupo (4*R*, 5*S*)-4-hidroximetil-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo ou um grupo (4*R*, 5*R*)-5-hidroximetil-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-ilo.

11. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 10, em que R^2 é um grupo fenilo que pode estar substituído com 1 a 5 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ ou um grupo 2-piridilo, um grupo 3-piridilo ou um grupo 2-pirazinilo que pode estar substituído com 1 a 3 grupos seleccionados independentemente a partir do Grupo de Substituintes δ , e

o Grupo de Substituintes δ indica o grupo consistindo de um átomo de halogéneo, um grupo alquilo(C_1-C_6), um grupo alquilo(C_1-C_6) halogenado, um grupo alquilo(C_1-C_6) substituído com 1 ou 2 grupos hidroxilo, um grupo alquil(C_2-C_7)-carbonilo, um grupo alcoxi(C_2-C_7)-carbonilo, um grupo alquil(C_1-C_6)-sulfonilo, um grupo representado pela fórmula $-V-NR^5R^6$ (em que V representa um grupo carbonilo ou um grupo sulfonilo, e R^5 e R^6 podem ser iguais ou diferentes e representam respectivamente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_6), ou R^5 e R^6 conjuntamente com o átomo de azoto a eles ligado formam um heterociclo saturado com 4 a 6 membros que pode estar substituído com 1 ou 2 grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo alquilo(C_1-C_6) e um grupo hidroxilo, e o heterociclo saturado com 4 a 6 membros pode conter adicionalmente um

átomo de oxigénio ou um átomo de azoto), um grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo substituído opcionalmente com um grupo alquilo(C₁-C₆) na posição 5, e um grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo substituído opcionalmente com um grupo alquilo(C₁-C₆) na posição 5.

12. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 10, em que R² é um grupo 4-metilsulfonilfenilo, um grupo 4-(1-azetidínil)carbonil-2-fluorofenilo, um grupo 2-fluoro-4-(1-pirrolidínil)-carbonilfenilo, um grupo 5-(1-azetidínil)-carbonil-3-cloro-2-piridilo, um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-(4-metil-1-piperazínil)-carbonil-2-pirazinilo, um grupo 2-metilaminocarbonil-5-piridilo, um grupo 2-metilaminossulfonil-5-piridilo ou um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo.

13. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 10, em que R² é um grupo 4-metilsulfonilfenilo, um grupo 2-metilsulfonil-5-piridilo, um grupo 5-metilsulfonil-2-pirazinilo ou um grupo 5-(1-azetidínil)carbonil-3-cloro-2-piridilo.

14. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 13, em que R³ é um grupo hidroxilo ou um grupo metoxilo.

15. Composto ou seu sal farmacologicamente acei-

tável de acordo com a Reivindicação 1, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é:

(2*S*)-2-(3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)-piridin-3-il]oxi}fenoksi)propan-1-ol,

{(4*R*,5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4*R*,5*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1*S*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(1*R*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoksi)propan-1-ol,

{(5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol, ou

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol.

16. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é:

(2S)-2-{3-[5-(4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il)-1H-pirrol-2-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenoxi}propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4*R*,5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

{(4*R*,5*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1*S*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(1*R*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-metoxi-1-metiletoxi]-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol,

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-etil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-dimetil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol,

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-5-metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol,

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol, ou

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol.

17. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

18. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, que é:

{(5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

19. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

20. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, que é:

{(4*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

21. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(1*S*)-1-{(4*S*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoksi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-

pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

22. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(1R)-1-[(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il]etanol ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

23. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

24. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

25. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridazin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

26. Composto de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol.

27. Composto de acordo com a Reivindicação 1, que é:

{(5*R*)-2-[5-(3-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1*H*-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-il}metanol.

28. Composto de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol.

29. Composto de acordo com a Reivindicação 1, que é:

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}metanol.

30. Composto de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol.

31. Composto de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletoxi]-5-{[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]oxi}fenil)-1H-pirrol-2-il]-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-4-il}etanol.

32. Composto de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol.

33. Composto de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(2*S*)-2-(3-{5-[(4*R*)-4-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[5-(metilsulfonil)pirazin-2-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol.

34. Composto de acordo com a Reivindicação 1, que é:

(2*S*)-2-(3-{5-[(5*S*)-5-Metil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-pirrol-2-il}-5-{[6-(metilsulfonil)piridazin-3-il]oxi}fenoxi)propan-1-ol.

35. Composição farmacêutica contendo como um seu ingrediente activo um composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 34.

36. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 35, para utilização no tratamento e/ou prevenção de uma doença que é tratável e/ou prevenível pela activação da glucoquinase.

37. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 35, para utilização no tratamento e/ou prevenção de uma doença para a qual os seus sintomas são tratados, melhorados, diminuídos e/ou preveníveis pela activação da glucoquinase e manutenção da homeostasia da glucose ou regulação do nível de glucose no sangue.

38. Composição farmacêutica de acordo com a

Reivindicação 35, para utilização no tratamento e/ou prevenção da diabetes, tolerância debilitada para a glucose, diabetes gestacional, complicações crónicas da diabetes (incluindo neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética e macroangiopatia diabética) ou síndrome metabólica.

39. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 35, para utilização no tratamento e/ou prevenção da diabetes ou da tolerância debilitada para a glucose.

40. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 34, para utilização no tratamento e/ou prevenção de uma doença que é tratável e/ou prevenível pela activação da glucoquinase.

41. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 34, para utilização no tratamento e/ou prevenção de uma doença para a qual os seus sintomas são tratados, melhorados, diminuídos e/ou preveníveis pela activação da glucoquinase e manutenção da homeostasia da glucose ou regulação do nível de glucose no sangue.

42. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 34, para utilização no tratamento e/ou prevenção da diabetes,

tolerância debilitada para a glucose, diabetes gestacional, complicações crónicas da diabetes (incluindo neuropatia periférica diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética e macroangiopatia diabética) ou síndrome metabólica.

43. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 34, para utilização no tratamento e/ou prevenção da diabetes ou da tolerância debilitada para a glucose.

Lisboa, 11 de setembro de 2013

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

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

Documentos de patentes citadas na Descrição

- * WO 2005080358 A
- * WO 2007031739 A
- * WO 2007081923 A
- * WO 2008058293 A
- * WO 2003080585 A
- * WO 2005066145 A
- * WO 2005090332 A
- * WO 2006112549 A
- * WO 2007007886 A
- * WO 2007037534 A
- * WO 2007053795 A
- * WO 2007117381 A
- * WO 2005044801 A
- * WO 2007053662 A
- * WO 2008136428 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * *Am J Physiol.*, September 1984, vol. 247 (3), R527-38
- * *Diabetes*, January 1986, vol. 35 (1), 61-7
- * *Diabetes*, October 1986, vol. 35 (10), 1163-73
- * *Cell*, 06 October 1985, vol. 83 (1), 69-78
- * *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 09 July 1996, vol. 93 (14), 7225-30
- * *Nature*, 23 April 1992, vol. 356 (6371), 721-2
- * *N Engl J Med.*, 22 January 1998, vol. 338 (4), 228-30
- * *Life Sci.*, 30 December 1985, vol. 37 (26), 2475-82
- * *Diabetes*, February 2006, vol. 55 (2), 412-20
- * **ERRATUM.** *Diabetes*, March 2006, vol. 55 (3), 862
- * *Science*, 18 July 2003, vol. 301 (5631), 370-3
- * *J Biol Chem.* 2006 Dec 8, 06 October 2006, vol. 281 (49), 37668-74
- * *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007, vol. 9, 246-258
- * *Journal of the American Medical Association*, 2001, vol. 285, 2486-2497
- * *Diabet. Med.*, 1996, vol. 15, 539-553
- * T.W. GREENE *et al.* *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc, 1999
- * THEODORA W. GREENE ; PETER G. M. WUTS. *Protective Groups in Organic Synthesis*. A Wiley-Interscience Publication, 1989
- * *Eur. J. Org. Chem. European Journal of Organic Chemistry*, 2000, vol. 2000 (13), 2449-2458
- * *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, vol. 46, 2245