

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

(21) **PI0615111-6 A2**

(22) Data de Depósito: 29/08/2006
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 207/48
A61K 31/40
A61P 1/04
C07D 401/04
C07D 409/04

(54) Título: **COMPOSTO, PRÓ-DROGA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA, E, USO DO COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 30/08/2005 JP 2005-250356,
31/03/2006 JP 2006-100626

(73) Titular(es): TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

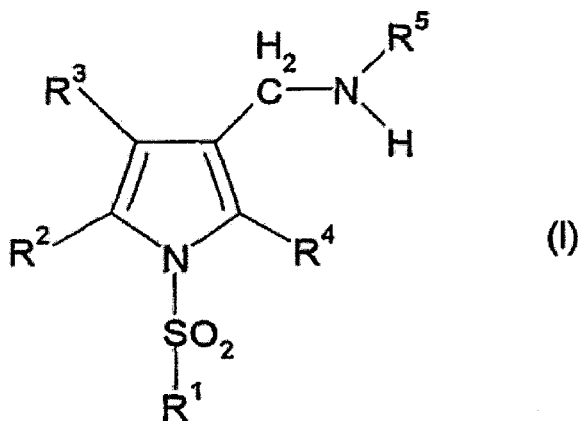
(72) Inventor(es): Atsushi Hasuoka, Haruyuki Nishida, Masahiro Kajino

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

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006317408 de 29/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/026916 de 08/03/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, PRÓ-DROGA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA, E, USO DO COMPOSTO. A presente invenção fornece um composto tendo um efeito inibidor da secreção ácida superior e que mostra uma atividade anti-úlcera e outras. A presente invenção fornece um composto representado pela fórmula (I): em que R¹ é um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo, o grupo monocíclico heterocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo opcionalmente tem substituinte(s), R² é um grupo arila C₆₋₁₄ opcionalmente substituído, um grupo tienila opcionalmente substituído ou um grupo piridila opcionalmente substituído, R³ e R⁴ são cada um, um átomo de hidrogênio ou um de R³ e R⁴ é um átomo de hidrogênio e o outro é um grupo alquila inferior opcionalmente substituído, um grupo acila, um átomo de halogênio, um grupo ciano ou um grupo nitro, e R⁵ é um grupo alquila ou um sal deste.



“COMPOSTO, PRÓ-DROGA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA, E, USO DO COMPOSTO”

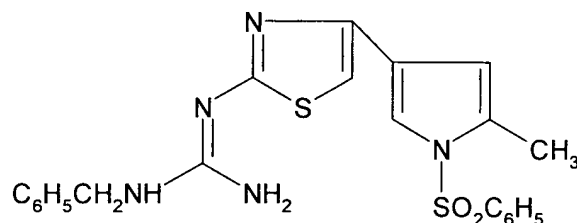
Campo Técnico

5 A presente invenção diz respeito a compostos de pirrol tendo uma atividade supressiva da secreção ácida.

Técnica fundamental

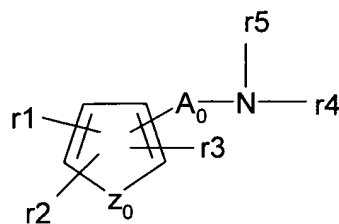
Os inibidores da bomba de próton representados pelo omeprazol, que suprime a secreção de ácido gástrico para o tratamento de
10 úlcera péptica, esofagite de refluxo e outros, tem sido amplamente usado em situações clínicas. Entretanto, os inibidores da bomba de próton existentes são associados com os problemas nos termos de efeito e de efeitos colaterais. Para serem específicos, visto que os inibidores da bomba de próton existentes são instáveis sob condições ácidas, eles são freqüentemente formulados como
15 preparações entéricas, caso este em que várias horas são requeridas antes da expressão do efeito. Além disso, visto que os inibidores da bomba de próton existentes mostram os efeitos de tratamento incompatíveis devido ao polimorfismo de enzima metabólica e interação medicamentosa com agentes farmacêuticos tais como diazepam e outros, uma melhora tem sido desejada.

20 Como compostos de pirrol tendo uma ação inibidora da bomba de próton, EP-A-0259085 descreve um composto representado pela fórmula:



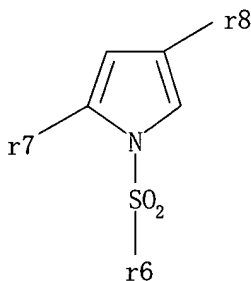
e outros.

Como compostos tendo uma ação antagonística de tromboxano A2 (TXA2) e uma ação inibidora da TXA2 síntese, JP-A-8-119936 descreve
25 um composto representado pela fórmula:



em que r1 é carbóxi, carbóxi protegido, carbóxi alquila (inferior), carbóxi alquila (inferior) protegido, carbóxi alquenila (inferior) ou carbóxi alquenila (inferior) protegido, r2 é hidrogênio; alquila inferior; alquila (inferior) heterocíclica opcionalmente tendo aminoimino ou aminoimino protegido; alquenila (inferior) heterocíclica; ou carbonila heterocíclica, r3 é hidrogênio ou alquila inferior, r4 é acila, r5 é hidrogênio, A₀ é alquilenos inferior, e Z₀ é S ou NH, contanto que quando r1 é carbóxi ou carbóxi protegido, depois Z₀ é NH.

Além disso, como um medicamento terapêutico para doenças neoplásicas ou doenças autoimunes, WO2004/103968 descreve um composto representado pela fórmula:



em que r6 é arila, aralquila ou heteroarila, r7 é arila ou heteroarila, e r8 é arila, heteroarila ou aminometila opcionalmente substituído.

Divulgação da Invenção

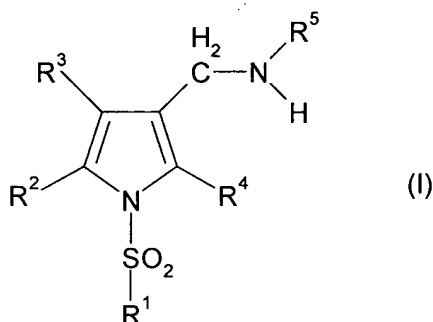
Problemas a serem Resolvidos pela Invenção

Um agente farmacêutico que efetivamente suprime a secreção do ácido gástrico como os inibidores da bomba de próton conhecidos, que é melhorado na instabilidade sob condições ácidas, dispersão de efeitos devido ao polimorfismo de enzima metabólica e interação medicamentosa, que são problemas dos inibidores da bomba de próton conhecidos, é esperado mostrar mais efeitos de tratamento superior em úlcera péptica, esofagite de refluxo e

outros. Como a situação permanece, entretanto, um inibidor da bomba de próton capaz de satisfazer suficientemente estas exigências não foi descoberto. É portanto um objetivo da presente invenção para fornecer um composto tendo um efeito supressivo da secreção ácida superior (particularmente, efeito inibidor da bomba de próton), que foi melhorado nestes problemas.

Meios de Resolver os Problemas

Os presentes inventores têm conduzido vários estudos e descobriram que um composto representado pela fórmula (I):



em que R^1 é um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo, o grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo opcionalmente tem substituinte(s),

R^2 é um grupo arila C_{6-14} opcionalmente substituído, um grupo tienila opcionalmente substituído ou um grupo piridila opcionalmente substituído,

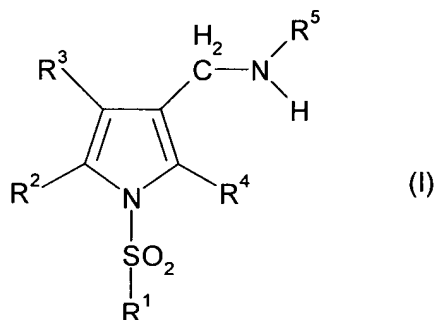
R^3 e R^4 são cada um, um átomo de hidrogênio ou um de R^3 e R^4 é um átomo de hidrogênio e o outro é um grupo alquila inferior opcionalmente substituído, um grupo acila, um átomo de halogênio, um grupo ciano ou um grupo nitro, e

R^5 é um grupo alquila ou um sal deste [daqui em diante sendo abreviado como composto (I)] inesperadamente tem um efeito supressivo da secreção de ácido muito forte (efeito inibidor da bomba de próton), e é

totalmente satisfatório como um agente farmacêutico, que resultou na conclusão da presente invenção.

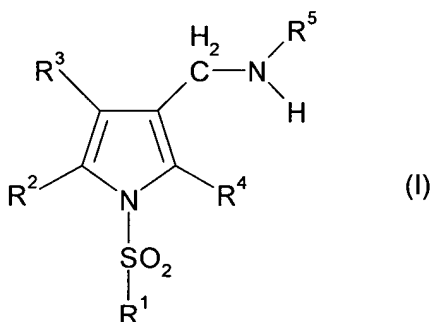
Conseqüentemente, a presente invenção diz respeito aos seguintes.

5 Um composto representado pela fórmula (I):



em que R^1 é um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo, o grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo
 10 opcionalmente tem substituinte(s), R^2 é um grupo arila C_{6-14} opcionalmente substituído, um grupo tienila opcionalmente substituído ou um grupo piridila opcionalmente substituído, R^3 e R^4 são cada um, um átomo de hidrogênio ou um de R^3 e R^4 é um átomo de hidrogênio e o outro é um grupo alquila inferior opcionalmente substituído, um grupo acila, um átomo de halogênio, um grupo
 15 ciano ou um grupo nitro, e R^5 é um grupo alquila ou um sal deste.

Um composto representado pela fórmula (I):



em que R^1 é um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo, o grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio

opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo
opcionalmente tem substituinte(s), R^2 é um grupo arila C_{6-14} opcionalmente
substituído ou um grupo tienila opcionalmente substituído, R^3 e R^4 são cada
um, um átomo de hidrogênio ou um de R^3 e R^4 é um átomo de hidrogênio e o
5 outro é um grupo alquila inferior opcionalmente substituído, um grupo acila,
um átomo de halogênio, um grupo ciano ou um grupo nitro, e R^5 é um grupo
alquila ou um sal deste.

O composto de [1] ou [2] mencionados acima, em que R^1 é um
grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio.

10 O composto de [1] ou [2] mencionados acima, em que o grupo
heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio é um grupo piridila.

O composto de [1] ou [2] mencionados acima, em que R^2 é um
grupo fenila opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados de
(i) um átomo de halogênio e (ii) um alquila C_{1-6} opcionalmente substituído
15 por 1 a 5 átomo de halogênios.

O composto de [1] mencionado acima, em que R^2 é um grupo
piridila opcionalmente substituído por 1 a 4 substituinte(s) selecionado(s) de
alquila C_{1-6} , um átomo de halogênio, alcóxi, ciano, acila, nitro e amino.

O composto de [1] ou [2] mencionados acima, em que R^3 e R^4
20 são cada um, um átomo de hidrogênio.

O composto de [1] ou [2] mencionados acima, em que R^5 é um
grupo metila.

1-{5-(2-Fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-
pirrol-3-il}-N-metilmetanamina ou um sal deste.

25 1-[4-Fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-
metilmetanamina ou um sal deste.

N-Metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-
pirrol-3-il]metanamina ou um sal deste.

1-[5-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina ou um sal deste.

1-[5-(2-Fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina ou um sal deste.

5 N-Metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina ou um sal deste.

Uma pró-droga do composto de [1] ou [2] mencionados acima.

Uma composição farmacêutica que compreende o composto de [1] ou [2] mencionados acima ou uma pró-droga deste.

10 A composição farmacêutica do [16] mencionado acima, que é um inibidor da secreção ácida.

A composição farmacêutica do [16] mencionado acima, que é um bloqueador ácido competitivo com o potássio.

15 A composição farmacêutica do [16] mencionado acima, que é um agente para o tratamento ou profilaxia de úlcera péptica, Síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite erosiva, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), dispepsia funcional, câncer gástrico, linfoma de MALT estomacal ou hiper acidez gástrica; ou um inibidor da hemorragia gastrointestinal superior devido à úlcera péptica,
20 úlcera de estresse agudo, gastrite hemorrágica ou estresse invasivo.

Um método de tratar ou prevenir úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite erosiva, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), dispepsia funcional, câncer gástrico, linfoma de MALT estomacal ou hiper acidez gástrica; ou um
25 método de inibir a hemorragia gastrointestinal superior devido à úlcera péptica, úlcera de estresse agudo, gastrite hemorrágica ou estresse invasivo, que compreende administrar uma quantidade eficaz do composto de [1] ou [2] mencionados acima ou uma pró-droga deste a um mamífero.

Uso do composto de [1] ou [2] mencionados acima ou uma

pró-droga deste para a produção de uma composição farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite erosiva, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), dispepsia funcional, câncer gástrico, linfoma de MALT estomacal ou hiper acidez gástrica; ou um inibidor da hemorragia gastrointestinal superior devido à úlcera péptica, úlcera de estresse agudo, gastrite hemorrágica ou estresse invasivo.

Efeito da Invenção

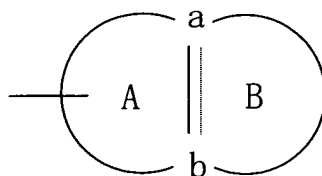
Visto que o composto (I) mostra um efeito inibidor da bomba de próton superior (embora os inibidores da bomba de próton convencionais tais como omeprazol, lansoprazol, etc. formem uma ligação covalente com um resíduo de cisteína de $H^+/K^+-ATPase$ e inibem irreversivelmente a atividade inibidora, visto que o composto (I) inibe a atividade da bomba de próton ($H^+/K^+-ATPase$) reversivelmente e em uma maneira inibidora do antagonista de K^+ para suprimir conseqüentemente a secreção ácida, é algumas vezes aludido como um bloqueador ácido competitivo com o potássio: P-CAB ou um antagonista da bomba de ácido (ACPA ou APA)), este pode fornecer uma composição farmacêutica clinicamente útil para a profilaxia e/ou tratamento de úlcera péptica (por exemplo, úlcera gástrica, úlcera gástrica devido ao estresse pós operatório, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada pelos agentes antiinflamatórios não esteroidais, úlcera devido ao estresse pós operatório, etc.); síndrome de Zollinger-Ellison; gastrite; esofagite erosiva; esofagite de refluxo tal como esofagite de refluxo erosiva e outros; doença de refluxo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático) tal como doença de refluxo na erosiva ou doença de refluxo de gastroesofágico livre de esofagite e outros; dispepsia funcional; câncer gástrico (incluindo o câncer gástrico associado com a produção promovida de interleucina-1 β devido ao polimorfismo do gene de interleucina-1); linfoma de MALT estomacal; hiper acidez gástrica; ou um inibidor da hemorragia

gastrointestinal superior devido à úlcera péptica, úlcera de estresse agudo, gastrite hemorrágica ou estresse invasivo (por exemplo estresse causado por cirurgia maior que requeira controle pós operativa intensiva, e distúrbio cerebrovascular, trauma de cabeça, insuficiência de órgão múltiplo e queimadura extensiva, cada um requerendo tratamento intensivo) e outros. Além disso, o composto (I) é usado para a profilaxia e/ou tratamento de distúrbios das vias aéreas; asma e outros, administração pré anestésica, erradicação de *Helicobacter pilori* ou ajuda na erradicação e outros. Visto que o composto (I) mostra toxicidade baixa e é superior na solubilidade em água, nas cinéticas *in vivo* e expressão de eficácia, o mesmo é útil como uma composição farmacêutica. Além disso, visto que o composto (I) é estável mesmo sob as condições ácidas, que possibilita a administração oral do composto como um tablete convencional e outros sem formular uma preparação entericamente revestida. Isto tem uma consequência de que a preparação de tablete e outros pode ser feita menor, que é vantajoso em que o mesmo é facilmente deglutido pelos pacientes tenham dificuldade em deglutição, particularmente os idosos e crianças. Além disso, visto que um efeito de liberação prolongada proporcionado pelas preparações entericamente revestidas é ausente, a expressão de uma ação supressiva da secreção do ácido gástrico é rápida, e o alívio de sintomas tais como dor e outros é rápida.

Melhor Modo para Expressar a Invenção

Na fórmula (I), como o “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo” para R¹,

- (1) um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio, e
- (2) um grupo de anel fundido representado pela fórmula:



em que o anel A é um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio, anel B é um anel de benzeno ou um heterociclo, a e b são cada um, um átomos que constituem o anel cabeça de ponte (por exemplo, um átomo de carbono, um átomo de nitrogênio e outros), e $\equiv$ mostra uma
 5 ligação simples ou uma ligação dupla, contanto que uma ligação a um grupo -SO₂- na fórmula (I) esteja presente em um átomo que constitui o anel A (átomo do anel) outro que não os átomos que constituem o anel cabeça de ponte a e b, podem ser mencionados.

Como aqui usado, o anel A necessita apenas conter, como um
 10 átomo que constitui o anel A (átomo do anel), pelo menos um (preferivelmente de 1 a 4, mais preferivelmente 1 ou 2) átomo de nitrogênio, e um ou ambos dos átomos que constituem o anel cabeça de ponte a e b podem ser átomos de nitrogênios.

O “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio
 15 opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo” opcionalmente tem substituinte(s), e o(s) substituinte(s) pode(m) estar presente(s) em qualquer um de anel A e anel B.

Como o “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio” do “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio
 20 opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo” e o anel A mencionado acima, por exemplo, um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio aromático, um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio não aromático, saturado ou não saturado (grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio alifático) e outros contendo, como um
 25 átomo que constitui o anel (átomo do anel), pelo menos um (preferivelmente de 1 a 4, mais preferivelmente 1 ou 2) átomo de nitrogênio pode ser

mencionado.

Como o “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio aromático”, por exemplo, grupos heterocíclicos monocíclicos contendo nitrogênio aromáticos tais como pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila (1H-imidazol-1-ila, 1H-imidazol-4-il, etc.), pirazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, furazanila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila (1,2,4-triazol-1-ila, 1,2,4-triazol-4-il, etc.), tetrazolila, piridil (2-, 3- ou 4-piridila, etc.), piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila e outros, e formas de N-óxido destes e outros podem ser mencionados. Destes, um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio aromático de 5 ou 6 membros é preferível, e tiazolila, imidazolila, pirazolila, piridila, pirimidinila e piridazinila são preferíveis, e piridila é particularmente preferível.

Como o “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio não aromático saturado ou insaturado”, formas parcialmente reduzidas (por exemplo, imidazolinila, tetraidropirimidinila e outros) do “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio aromático mencionado acima” e, por exemplo, azetidinila, pirrolidinila, piperidila (2-, 3- ou 4-piperidila), morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila (1-piperazinila, etc.), homopiperazinila e outros podem ser mencionados. Destes, um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio não aromático de 5 a 6 membros é preferível.

Como o “heterociclo” opcionalmente condensado com um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio, por exemplo, um heterociclo aromático ou heterociclo não aromático podem ser mencionados.

Como o “heterociclo aromático”, por exemplo, anéis heteromonocíclicos aromáticos de 5 ou 6 membros tais como um anel de furano, um anel tiofeno, um anel pirrol, um anel oxazol, um isoxasol anel, um anel tiazol, um anel isotiazol, um anel imidazol, um anel pirazol, um anel de

1,2,3-oxadiazol, um anel de 1,2,4-oxadiazol, um anel de 1,3,4-oxadiazol, um anel de furazano, um anel de 1,2,3-tiadiazol, um anel de 1,2,4-tiadiazol, um anel de 1,3,4-tiadiazol, um anel de 1,2,3-triazol, um anel de 1,2,4-triazol, anel de tetrazol, anel de piridina, anel de piridazina, anel de pirimidina, anel de pirazina, anel de triazina e outros e, por exemplo, heterocíclicos fundidos aromáticos de 8 a 12 membros tais como um anel de benzofurano, um anel de isobenzofurano, um anel de benzo [b] tiofeno, um anel de indol, um anel de isoindol, um anel de 1H-indazol, um anel de benzindazol, um anel de benzoxazol, um anel de 1,2-benzoisoxasol, um anel de benzotiazol, um anel de benzopirano, um anel de 1,2-benzoisotiazol, um anel de 1H-benzotriazol, um anel de quinolina, um anel de isoquinolina, um anel de cinolina, um anel de quinazolina, um anel de quinoxalina, um anel de ftalazina, um anel de naftiridina, um anel de purina, um anel de pteridina, um anel de carbazol, um anel α -carbolina, um anel β -carbolina, um anel γ -carbolina, um anel de acridina, um anel de fenoxazina, um anel fenotiazina, um anel de fenazina, um anel de fenoxatiina, um anel tiantrena, um anel de fenantridina, um anel de fenantrona, um anel de indolizina, um anel de pirrolo[1,2-b] piridazina, um anel de pirazolo[1,5-a] piridina, um anel de imidazo[1,2-a] piridina, um anel de imidazo[1,5-a] piridina, um anel de imidazo[1,2-b] piridazina, um anel de imidazo[1,2-a] pirimidina, um anel de 1,2,4-triazolo[4,3-a] piridina, um anel de 1,2,4-triazolo[4,3-b] piridazina e outros (preferivelmente, um heterociclo em que o anel heteromonocíclico aromático de 5 ou 6 membros anteriormente mencionado é condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo em que os mesmos dois heterociclos iguais ou diferentes do anel heteromonocíclico aromático de 5 ou 6 membros anteriormente mencionado são condensados, mais preferivelmente um heterociclo em que o grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ou 6 membros anteriormente mencionado é condensado com um anel de benzeno, preferivelmente imidazopirimidinila, etc.) e outros podem ser mencionados.

Como o “heterociclo não aromático”, por exemplo, heterociclos não aromáticos saturados ou insaturados de 3 a 8 membros tais como um anel de oxirano, um anel de azetidina, um anel de osetano, um anel de tietano, um anel de pirrolidina, um anel de tetraidrofurano, um anel de tiorano, um anel de piperidina, um anel de tetraidropirano, um anel de morfolina, um anel de tiomorfolina, um anel piperazina, um anel de 3-hexaidrociclopenta[c] pirrol, um anel de homopiperidina, um anel de homopiperazina e outros ou heterociclo não aromáticos em que ligações duplas do anel heteromonocíclico aromático ou heterociclo fundido aromático anteriormente mencionados são parcial ou totalmente saturados tais como um anel de diidropiridina, um anel de diidro-pirimidina, um anel de 1,2,3,4-tetraidroquinolina, um anel de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina e outros, e outros podem ser mencionados.

Como grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio preferível condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo, por exemplo, grupos heterocíclicos fundidos aromáticos contendo hidrogênio tais como grupos heterocíclicos fundidos bicíclicos aromáticos contendo nitrogênio de 8 a 16 membros (preferivelmente 8 a 12 membros) tais como 2- ou 3-indolila, 1- ou 3-isoindolila, 1H-indazol-3-ila, 2-benzimidazolila, 2-benzoxazolila, 3-benzoisoxazolila, 2-benzotiazolila, 3-benzoisotiazolila, 2-, 3- ou 4-quinolila, 1-, 3- ou 4-isoquinolila, 3- ou 4-cinnolinila, 2- ou 4-quinazolinila, 2- ou 3-quinoxalinila, 1- ou 4-ftalazinila, naftiridinila, purinila, pteridinila, 1,7-fenantrolin-2-, 3- ou 4-ila, 1-, 2- ou 3-indolizinila, pirrolo[1,2-b]-piridazinila, pirazolo[1,5-a]piridila, imidazo[1,2-a]piridila, imidazo[1,2-b]pirazolila, imidazo[1,5-a]piridila, imidazo[4,5-c]piridila, pirazolo[1,5-a]pirimidinila, pirazolo[1,5-c]pirimidinila, pirazolo[3,4-d]pirimidinila, imidazo[1,2-b]piridazinila, imidazo[1,5-b]piridazinila, pirazolo[3,4-b]piridila, imidazo[1,2-a]pirimidinila, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridila, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinila, [1,2,4]triazolo[1,2-a]piridazinila, [1,2,3]-

triazolo[1,5-a]pirimidinila, [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidinila, [1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridila, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridila, pirazolo[5,1-b]-tiazolila, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinila, pirrolo[1,2-b]piridazinila, pirrolo-[2,3-d]pirimidinila, pirrolo[2,3-b]piridila, tieno[3,2-b]pirimidinila, tieno [2,3-b]piridila, tieno[2,3-c]piridila, tieno[3,2-b]piridila, tieno[3,2-c] piridila, pirido[2,3-b]pirazila, pirido[3,4-b]pirazila, pirido[2,3-d] pirimidinila, pirido[3,2-d]pirimidinila, pirido[4,3-d]pirimidinila e outros, e outros, e outros podem ser mencionados. Como o heterociclo fundido aromático contendo nitrogênio, piridina fundida em que um anel de piridina é condensado com um ou dois (preferivelmente um) dos heterociclos monocíclicos aromáticos contendo nitrogênio de 5 ou 6 membros anteriormente mencionados ou um ou dois (preferivelmente um) anéis de benzeno (quando condensado com um anel de benzeno, o anel de piridina tem uma ligação), piridina fundida em que um anel de pirimidina é condensado com um ou dois (preferivelmente um) dos heterociclos monocíclicos aromáticos contendo nitrogênio de 5 ou 6 membros anteriormente mencionados ou um ou dois (preferivelmente um) anéis de benzeno (quando condensado com um anel de benzeno, o anel de pirimidina tem uma ligação) e outros são preferíveis.

Como o heterociclo “não aromático contendo nitrogênio”, por exemplo, heterociclo não aromático de 3 a 8 membros (preferivelmente de 5 ou 6 membros) contendo nitrogênio saturado ou insaturado (preferivelmente saturado) (heterociclo contendo nitrogênio alifático) tal como azetidina, pirrolidina, imidazolidina, tiazolidina, oxazolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina e outros ou heterociclo não aromático contendo nitrogênio em que as ligações duplas do heterociclo monocíclico aromático contendo nitrogênio ou heterociclo fundido aromático contendo nitrogênio anteriormente mencionados são parcial ou totalmente saturados, tais como 1,2,3,4-tetraidroquinolina, 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina e outros, e outros podem ser mencionados.

Como o “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo”, um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio aromático de 5 ou 6 membros é preferível dentre aqueles mencionados acima. Frequentemente, um grupo heterocíclico de 6 membros aromático contendo nitrogênio tal como piridila (por exemplo, 2-, 3- ou 4-piridila, etc.), pirimidinila (por exemplo, 2-, 4- ou 5-pirimidinila, etc.), piridazinila (por exemplo, 3- ou 4-piridazinila, etc.) e outros é preferível, e piridila é particularmente preferível.

Como o substituinte que o “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo” pode ter, (1) um átomo de halogênio (por exemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidróxi, (5) alcóxi C_{1-6} (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, fluorometóxi, etc.) opcionalmente tendo de 1 a 3 átomo de halogênios (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (6) arilóxi C_{6-14} (por exemplo, fenilóxi, naftilóxi, etc.), (7) aralquilóxi C_{7-16} (por exemplo, benzilóxi, fenetilóxi, difenilmetilóxi, 1-naftilmetilóxi, 2-naftilmetilóxi, 2,2-difeniletilóxi, 3-fenilpropilóxi, 4-fenilbutilóxi, 5-fenilpentilóxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquila C_{1-6} tio (por exemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.) opcionalmente tendo de 1 a 3 átomo de halogênios (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (10) arila C_{6-14} tio (por exemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquila C_{7-16} tio (por exemplo, benziltio, fenetiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.), (12) amino, (13) mono-alquila C_{1-6} amino (por exemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) mono-arila C_{6-14} amino (por exemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono-aralquila C_{7-16} amino (por exemplo, benzilamino, etc.), (16) di-alquila C_{1-6} amino (por

- exemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di-arila C_{6-14} amino (por exemplo, difenilamino, etc.), (18) di-aralquila C_{7-16} amino (por exemplo, dibenzilamino, etc.), (19) formila, (20) alquila C_{1-6} carbonila (por exemplo, acetila, propionila, etc.), (21) arila C_{6-14} carbonila (por exemplo, benzoíla, 1-naftoíla, 2-naftoíla, etc.), (22) carboxila, (23) alcóxi C_{1-6} carbonila (por exemplo, metóxi-carbonila, etóxi-carbonila, propóxi-carbonila, terc-butóxi-carbonila, etc.), (24) arilóxi C_{6-14} carbonila (por exemplo, fenoxicarbonila, etc.), (25) carbamoíla, (26) tiocarbamoíla, (27) mono-alquila C_{1-6} carbamoíla (por exemplo, metilcarbamoíla, etilcarbamoíla, etc.), (28) di-alquila C_{1-6} carbamoíla (por exemplo, dimetilcarbamoíla, dietilcarbamoíla, etilmetilcarbamoíla, etc.), (29) arila C_{6-14} carbamoíla (por exemplo, fenilcarbamoíla, 1-naftilcarbamoíla, 2-naftilcarbamoíla, etc.), (30) alquila C_{1-6} sulfonila (por exemplo, metilsulfonila, etilsulfonila, etc.), (31) arila C_{6-14} sulfonila (por exemplo, fenilsulfonila, 1-naftilsulfonila, 2-naftilsulfonila, etc.), (32) alquila C_{1-6} sulfinila (por exemplo, metilsulfinila, etilsulfinila, etc.), (33) arila C_{6-14} sulfinila (por exemplo, fenilsulfinila, 1-naftilsulfinila, 2-naftilsulfinila, etc.), (34) formilamino, (35) alquila C_{1-6} carbonilamino (por exemplo, acetilamino, etc.), (36) arila C_{6-14} carbonilamino (por exemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcóxi C_{1-6} carbonilamino (por exemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, etc.), (38) alquila C_{1-6} sulfonilamino (por exemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) arila C_{6-14} sulfonilamino (por exemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.), (40) alquila C_{1-6} carbonilóxi (por exemplo, acetóxi, propionilóxi, etc.), (41) arila C_{6-14} carbonilóxi (por exemplo, benzoilóxi, naftilcarbonilóxi, etc.), (42) alcóxi C_{1-6} carbonilóxi (por exemplo, metoxycarbonilóxi, etoxycarbonilóxi, propoxycarbonilóxi, butoxycarbonilóxi, etc.), (43) mono-alquila C_{1-6} carbamoilóxi (por exemplo, metilcarbamoilóxi, etilcarbamoilóxi, etc.), (44) di-alquila C_{1-6} carbamoilóxi (por exemplo, dimetilcarbamoilóxi,

dietilcarbamoilóxi, etc.), (45) arila C_{6-14} carbamoilóxi (por exemplo, fenilcarbamoilóxi, naftilcarbamoilóxi, etc.), (46) um amino cíclico saturado de 5 a 7 membros (por exemplo, pirrolidin-1-ila, piperidino, piperazin-1-ila, morfolino, tiomorfolino, hexaidroazepin-1-ila, etc.) opcionalmente contendo, além de um átomo de nitrogênio e átomo de carbono 1 ou 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio, (47) um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros (por exemplo, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-quinolila, 3-quinolila, 4-quinolila, 5-quinolila, 8-quinolila, 1-isoquinolila, 3-isoquinolila, 4-isoquinolila, 5-isoquinolila, 1-indolila, 2-indolila, 3-indolila, 2-benzotiazolila, 2-benzo-[b]tienila, 3-benzo[b]tienila, 2-benzo[b]furanila, 3-benzo[b]furanila, etc.) contendo, além de átomo de carbono 1 ou 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio, (48) alquilenos C_{1-3} dióxi (por exemplo, metilenodióxi, etilenodióxi, etc.), (49) cicloalquila C_{3-7} (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, etc.), (50) grupo alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, sec-pentila, iso-pentila, neopentila, n-hexila, iso-hexila, etc.) opcionalmente tendo de 1 a 3 átomo de halogênios (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (51) um grupo alquenila C_{2-6} (por exemplo, alila, isopropenila, isobutenila, 1-metilalila, 2-pentenila, 2-hexenila, etc.) opcionalmente tendo de 1 a 3 átomo de halogênios (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (52) um grupo alquinila C_{2-6} (por exemplo, propargila, 2-butenila, 3-butenila, 3-pentinila, 3-hexinila, etc.), (53) um grupo alquila C_{1-6} (por exemplo, hidroximetila, hidroxietila, etc.) substituído por 1 a 3 hidróxi e outros podem ser mencionados.

O substituinte pode estar presente em uma posição substituível e o número dos substituintes é de 1 a 5, preferivelmente de 1 a 3.

Como o “grupo arila C_{6-14} ” para o “grupo arila C_{6-14} ”

opcionalmente substituído” para R^2 , por exemplo, fenila, 1-naftila, 2-naftila, 2-bifenilila, 3-bifenilila, 4-bifenilila, 2-anthrila e outros podem ser mencionados.

5 Como o substituinte que o “grupo arila C_{6-14} ” opcionalmente tem, grupos similares aos substituintes que o “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo” para o R^1 anteriormente mencionado opcionalmente tem, podem ser mencionados.

10 O número dos substituintes é de 1 a 5, preferivelmente de 1 a 3.

Como o “grupo tienila” do “um grupo tienila opcionalmente substituído” para R^2 , 2- ou 3-tienila podem ser mencionados.

15 Como o substituinte que o “grupo tienila” opcionalmente tem, grupos similares aos substituintes que o “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo” para o R^1 anteriormente mencionado opcionalmente tem, podem ser mencionados.

O número dos substituintes é de 1 a 4, preferivelmente de 1 a 3.

20 Como o “grupo piridila” do “grupo piridila opcionalmente substituído” para R^2 , 2-, 3- ou 4-piridila ou bipyridila (por exemplo, 2,3'-bipyridin-5-il) podem ser mencionados.

25 Como o substituinte que o “grupo piridila” opcionalmente tem, grupos similares aos substituintes que o “grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo” para o R^1 anteriormente mencionado opcionalmente tem, podem ser mencionados.

O número dos substituintes é de 1 a 4, preferivelmente de 1 a 3.

Como o “grupo alquila inferior” do “grupo alquila inferior opcionalmente substituído” para R^3 ou R^4 , por exemplo, grupos alquila C_{1-4} tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila e outros, e outros podem ser mencionados.

5 Como o substituinte que o “grupo alquila inferior”
opcionalmente tem, (1) um átomo de halogênio (por exemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo, etc.), (2) nitro, (3) ciano, (4) hidróxi, (5) alcóxi C_{1-6} (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, fluorometóxi, etc.)
10 opcionalmente tendo de 1 a 3 átomo de halogênios (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (6) arilóxi C_{6-14} (por exemplo, fenilóxi, naftilóxi, etc.), (7) aralquilóxi C_{7-16} (por exemplo, benzilóxi, fenetilóxi, difenilmetilóxi, 1-naftilmetilóxi, 2-naftilmetilóxi, 2,2-difeniletilóxi, 3-fenilpropilóxi, 4-fenilbutilóxi, 5-fenilpentilóxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquila C_{1-6} tio (por
15 exemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.)
opcionalmente tendo de 1 a 3 átomo de halogênios (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (10) arila C_{6-14} tio (por exemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquila C_{7-16} tio (por exemplo, benziltio, fenetiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.) (12) amino, (13) mono-alquila C_{1-6} amino
20 (por exemplo, metilamino, etilamino, etc.), (14) mono-arila C_{6-14} amino (por exemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.), (15) mono-aralquila C_{7-16} amino (por exemplo, benzilamino, etc.), (16) di-alquila C_{1-6} amino (por
25 exemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.), (17) di-arila C_{6-14} amino (por exemplo, difenilamino, etc.), (18) di-aralquila C_{7-16} amino (por exemplo, dibenzilamino, etc.), (19) formila, (20) alquila C_{1-6} carbonila (por exemplo, acetila, propionila, etc.), (21) arila C_{6-14} carbonila (por exemplo, benzoíla, 1-naftoíla, 2-naftoíla, etc.), (22) carboxila, (23) alcóxi C_{1-6} carbonila (por

exemplo, metoxicarbonila, etoxicarbonila, propóxi-carbonila, terc-
 butoxicarbonila, etc.), (24) arilóxi C₆₋₁₄ carbonila (por exemplo,
 fenoxicarbonila, etc.), (25) carbamoíla, (26) tiocarbamoíla, (27) mono-alquila
 C₁₋₆ carbamoíla (por exemplo, metilcarbamoíla, etil-carbamoíla, etc.), (28) di-
 5 alquila C₁₋₆ carbamoíla (por exemplo, dimetilcarbamoíla, dietilcarbamoíla,
 etilmetilcarbamoíla, etc.), (29) arila C₆₋₁₄ carbamoíla (por exemplo,
 fenilcarbamoíla, 1-naftilcarbamoíla, 2-naftilcarbamoíla, etc.), (30) alquila C₁₋₆
 sulfonila (por exemplo, metilsulfonila, etilsulfonila, etc.), (31) arila C₆₋₁₄
 sulfonila (por exemplo, fenilsulfonila, 1-naftilsulfonila, 2-naftilsulfonila, etc.),
 10 (32) alquila C₁₋₆sulfinila (por exemplo, metilsulfinila, etilsulfinila, etc.), (33)
 arila C₆₋₁₄ sulfinila (por exemplo, fenilsulfinila, 1-naftilsulfinila, 2-
 naftilsulfinila, etc.), (34) formilamino, (35) alquila C₁₋₆ carbonilamino (por
 exemplo, acetilamino, etc.), (36) arila C₆₋₁₄ carbonilamino (por exemplo,
 benzoilamino, naftoilamino, etc.), (37) alcóxi C₁₋₆ carbonilamino (por
 15 exemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonil-amino,
 butoxicarbonilamino, etc.), (38) alquila C₁₋₆ sulfonilamino (por exemplo,
 metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.), (39) arila C₆₋₁₄ sulfonilamino (por
 exemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino,
 etc.), (40) alquila C₁₋₆ carbonilóxi (por exemplo, acetóxi, propionilóxi, etc.),
 20 (41) arila C₆₋₁₄ carbonilóxi (por exemplo, benzoilóxi, naftilcarbonilóxi, etc.),
 (42) alcóxi C₁₋₆ carbonilóxi (por exemplo, metoxicarbonilóxi,
 etoxicarbonilóxi, propoxicarbonilóxi, butoxicarbonilóxi, etc.), (43) mono-
 alquila C₁₋₆ carbamoilóxi (por exemplo, metilcarbamoilóxi, etilcarbamoilóxi,
 etc.), (44) di-alquila C₁₋₆ carbamoilóxi (por exemplo, dimetilcarbamoilóxi,
 25 dietilcarbamoilóxi, etc.), (45) arila C₆₋₁₄ carbamoilóxi (por exemplo,
 fenilcarbamoilóxi, naftilcarbamoilóxi, etc.), (46) um amino cíclico saturado
 de 5 a 7 membros opcionalmente contendo, além de um átomo de nitrogênio e
 átomo de carbono 1 ou 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos selecionados de um
 átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio (por

exemplo, pirrolidin-1-ila, piperidino, piperazin-1-ila, morfolino, tiomorfolino, hexaidroazepin-1-ila, etc.), (47) um grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 membros contendo, além de átomo de carbono 1 ou 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos selecionados de um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e um átomo de oxigênio (por exemplo, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-quinolila, 3-quinolila, 4-quinolila, 5-quinolila, 8-quinolila, 1-isoquinolila, 3-isoquinolila, 4-isoquinolila, 5-isoquinolila, 1-indolila, 2-indolila, 3-indolila, 2-benzotiazolila, 2-benzo[b]tienila, 3-benzo[b]tienila, 2-benzo[b]furanila, 3-benzo[b]furanila, etc.), (48) alquilenos C_{1-3} dióxi (por exemplo, metilenodióxi, etilenodióxi, etc.), e (49) cicloalquila C_{3-7} (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, etc.) e outros podem ser mencionados.

O número dos substituintes é de 1 a 3.

Como o “grupo acila” para R^3 ou R^4 , um grupo acila tendo de 1 a 20 átomos de carbono, que é derivado de ácido carboxílico orgânico podem ser mencionados. Por exemplo, grupos alcanoíla C_{1-7} (por exemplo, formila; alquila C_{1-6} carbonila tal como acetila, propionila, butirila, isobutirila, pentanoíla, hexanoíla, heptanoíla e outros; etc.), grupos arila C_{6-14} carbonila (por exemplo, benzoíla, naftalenocarbonila, etc.), grupos alcóxi C_{1-6} carbonila (por exemplo, metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, sec-butoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, etc.), grupos arilóxi C_{6-14} carbonila (por exemplo, grupo fenoxicarbonila), grupos aralquila C_{7-19} carbonila (por exemplo, fenilalquila C_{1-4} carbonila tal como benzilcarbonila, fenetilcarbonila, fenilpropilcarbonila e outros, fenilalquila C_{1-4} carbonila tal como benzidrilarcarbonila, naftiletilcarbonila e outros, etc.), grupos aralquilóxi C_{7-19} carbonila (por exemplo, fenilalquilóxi C_{1-4} carbonila tal como benziloxicarbonila e outros, etc.), grupo heterociclo-carbonila de 5 ou 6 membros ou grupos heterociclo-carbonila condensados deste (por exemplo, pirrolilcarbonila tal como 2- ou 3-

pirrolilcarbonila e outros; pirazolilcarbonila tal como 3-, 4- ou 5-
 pirazolilcarbonila e outros; imidazolilcarbonila tal como 2-, 4- ou 5-
 imidazolilcarbonila e outros; triazolilcarbonila tal como 1,2,3-triazol-4-
 ilcarbonila, 1,2,4-triazol-3-ilcarbonila e outros; tetrazolilcarbonila tal como 1H-
 5 ou 2H-tetrazol-5-ilcarbonila e outros; furilcarbonila tal como 2- ou 3-
 furilcarbonila e outros; tienilcarbonila tal como 2- ou 3-tienilcarbonila e outros;
 oxazolilcarbonila tal como 2-, 4- ou 5-oxazolilcarbonila e outros;
 isoxazolilcarbonila tal como 3-, 4- ou 5-isoxazolilcarbonila e outros;
 oxadiazolilcarbonila tal como 1,2,3-oxadiazol-4- ou 5-ilcarbonila, 1,2,4-
 10 oxadiazol-3- ou 5-ilcarbonila, 1,2,5-oxadiazol-3- ou 4-ilcarbonila, 1,3,4-
 oxadiazol-2-ilcarbonila e outros; tiazolilcarbonila tal como 2-, 4- ou 5-
 tiazolilcarbonila e outros; isotiazolilcarbonila tal como 3-, 4- ou 5-
 isotiazolilcarbonila e outros; tiadiazolilcarbonila tal como 1,2,3-tiadiazol-4- ou
 5-ilcarbonila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou 5-ilcarbonila, 1,2,5-tiadiazol-3- ou 4-
 15 ilcarbonila, 1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbonila e outros; pirrolidinilcarbonila tal como
 2- ou 3-pirrolidinilcarbonila e outros; piridilcarbonila tal como 2-, 3- ou 4-
 piridilcarbonila e outros; piridilcarbonila em que o átomo de nitrogênio é
 oxidado tal como 2-, 3- ou 4-piridil-N-oxidocarbonila e outros;
 piridazinilcarbonila tal como 3- ou 4-piridazinilcarbonila e outros;
 20 piridazinilcarbonila em que um ou ambos átomos de nitrogênio são oxidado,
 Tais como 3-, 4-, 5- ou 6-piridazinil-N-oxidocarbonila e outros; pirimidinil-
 carbonila tal como 2-, 4- ou 5-pirimidinilcarbonila e outros; pirimidinil-
 carbonila em que um ou ambos átomos de nitrogênio são oxidado, tal como 2-, 4-, 5- ou 6-
 pirimidinil-N-oxidocarbonila e outros; pirazinilcarbonila; piperidinilcarbonila tal
 25 como 2-, 3- ou 4-piperidinilcarbonila e outros; piperazinilcarbonila;
 indolilcarbonila tal como 3H-indol-2- ou 3-ilcarbonila e outros; piranilcarbonila
 tal como 2-, 3- ou 4-piranilcarbonila e outros; tiopiranilcarbonila tal como 2-, 3-
 ou 4-tiopiranilcarbonila e outros; quinolilcarbonila tal como 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou
 8-quinolilcarbonila e outros; isoquinolilcarbonila; pirido[2,3-d]-

pirimidinilcarbonila (por exemplo, pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilcarbonila);
 naftiridinilcarbonila (por exemplo, 1,5-naftiridin-2- ou 3-ilcarbonila) tal como
 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- ou 2,7-naftiridinil-carbonila e outros; tieno[2,3-
 d]piridilcarbonila (por exemplo, tieno[2,3-d]piridin-3-il-carbonil);
 5 pirazinoquinolilcarbonila (por exemplo, pirazino[2,3-b]-quinolin-2-
 ilcarbonil); um grupo heterociclo-carbonila de 5 ou 6 membros (por exemplo,
 cromenilcarbonila (por exemplo, 2H-cromen-2- ou 3-ilcarbonila, etc.) e
 outros) contendo de 1 a 4 heteroátomos tais como átomo de nitrogênio
 (opcionalmente oxidado), átomo de oxigênio, átomo de enxofre
 10 (opcionalmente mono ou dioxidado) e outros), um grupo heterociclo-acetila
 de 5 ou 6 membros (por exemplo, grupo heterociclo-acetila de 5 ou 6
 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos tais como átomo de nitrogênio
 (opcionalmente oxidado), átomo de oxigênio, átomo de enxofre
 (opcionalmente mono ou dioxidado) e outros), tais como 2-pirrolilacetila, 3-
 15 imidazolilacetila, 5-isoxazolilacetila e outros, e outros podem ser usados.

Com respeito ao substituinte do grupo acila, por exemplo,
 quando o grupo acila mencionado acima é um grupo alcanoíla ou grupo
 alcóxi-carbonila, o grupo acila é opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos
 alquilenos (por exemplo, alquila C_{1-4} tal como metiltio, etiltio, n-propiltio,
 20 isopropiltio e outros, e outros), halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo,
 iodo), grupos alcóxi (por exemplo, alcóxi C_{1-6} tal como metóxi, etóxi, n-
 propóxi, terc-butóxi, n-hexilóxi e outros, e outros), um grupo nitro, grupo
 alcóxi-carbonilas (por exemplo, alcóxi C_{1-6} carbonila tal como
 metoxicarbonila, etoxicarbonila, n-propoxicarbonila, iso-propoxicarbonila, n-
 25 butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, sec-butóxi-carbonila, terc-
 butoxicarbonila e outros, e outros), grupo alquilamino (por exemplo, mono-
 ou di-alquila C_{1-6} amino tal como metilamino, etilamino, n-propilamino, n-
 butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, dimetilamino,
 dietilamino, metiletilamino, di-(n-propil)amino, di-(n-butil)amino e outros, e

outros), grupos alcoxiimino (por exemplo, alcóxi C_{1-6} imino tal como metoxiimino, etoxiimino, n-propoxiimino, terc-butoxiimino, n-hexilóxi-imino e outros, e outros) ou hidroxiiimino.

Quando o grupo acila mencionado acima é um grupo aril-

5 carbonila, um grupo arilóxi-carbonila, um grupo aralquil-carbonila, um grupo aralquilocarbonila, um grupo heterociclo-carbonila de 5 ou 6 membros ou um grupo heterociclo-acetila de 5 ou 6 membros, o mesmo é opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) grupos alquila (por exemplo,

10 alquila C_{1-6} tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, sec-pentila, isopentila, neopentila, n-hexila, isoexila e outros, cicloalquila C_{3-6} tal como cicloexila e outros, e outros), grupos alquenila (por exemplo, alquenila C_{2-6} tal como alila, isopropenila, isobutenila, 1-metilalila, 2-pentenila, 2-hexenila e outros, e outros), grupos alquinila (por exemplo, alquinila C_{2-6} tal como propargila, 2-butinila, 3-

15 butinila, 3-pentinila, 3-hexinila e outros, e outros), grupos alcóxi (por exemplo, alcóxi C_{1-6} tal como metóxi, etóxi, n-propóxi, terc-butóxi, n-hexilóxi e outros, e outros), grupos acila [por exemplo, alcanoíla C_{1-7} tal como formila, acetila, propionila, butirila, isobutirila, pentanoíla, hexanoíla, heptanoíla e outros; arila C_{6-14} carbonila tal como benzoíla, naftalenocarbonila e outros;

20 alcóxi C_{1-6} carbonila tal como metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, butoxicarbonila, isobutóxi-carbonila, sec-butoxicarbonila, terc-butoxicarbonila e outros; arilóxi C_{6-14} carbonila tal como fenoxicarbonila e outros; aralquila C_{7-19} carbonila tal como fenilalquila C_{1-4} carbonila (por exemplo, benzilcarbonila, fenetilcarbonila,

25 fenilpropilcarbonila e outros) e outros; aralquilóxi C_{7-19} carbonila tal como fenilalquilóxi C_{1-4} carbonila (por exemplo, benziloxicarbonila e outros) e outros, e outros], nitro, amino, hidróxi, ciano, sulfamoíla, mercapto, halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) ou grupos alquilenos (alquila C_{1-4} tio tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isobutiltio e outros, e outros).

Como o “átomo de halogênio” para R^3 ou R^4 , flúor, cloro, bromo e iodo podem ser mencionados.

Como o “grupo alquila” para R^5 , por exemplo, alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) e outros podem ser mencionados.

Como R^1 , um grupo “heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo” (por exemplo, grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6-membros contendo nitrogênio aromático tal como tiazolila, imidazolila, pirazolila, piridila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila e outros, e outros) opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de (i) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) hidróxi, (iii) ciano, (iv) alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (v) alcóxi C_{1-6} (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (vi) um grupo amino opcionalmente substituído por alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) (vii) oxo e (viii) alcóxi C_{1-6} carbonila (por exemplo, metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, etc.) é preferível.

Como R^1 , especialmente, um grupo “heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo” (por exemplo, um grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6-membros contendo nitrogênio aromático tal como tiazolila, imidazolila, pirazolila, piridila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila e outros, e outros), que é opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de (i)

halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) hidróxi, (iii) ciano, (iv) alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (v) alcóxi C_{1-6} (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (vi) um grupo amino opcionalmente substituído por alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) e (vii) oxo, é preferível.

Como R^1 , particularmente, um grupo heterocíclico aromático contendo nitrogênio de 6 membros (por exemplo, grupos piridila (por exemplo, 2-, 3- ou 4-piridila, etc.), grupos pirimidinila (por exemplo, 2-, 4- ou 5-pirimidinila, etc.), grupos piridazinila (por exemplo, 3- ou 4-piridazinila, etc.), etc.) opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de (i) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) hidróxi, (iii) ciano, (iv) alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (v) alcóxi C_{1-6} (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (vi) um grupo amino opcionalmente substituído por alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) é preferível, e um grupo piridila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de (i) alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente

substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (ii) alcóxi C_{1-6} (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) é particularmente preferível.

Como R^2 , [1] um grupo arila C_{6-14} (por exemplo, grupo fenila) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) ciano, (iii) alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (iv) alcóxi C_{1-6} (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (v) acetila, (vi) cicloalquila C_{3-7} (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, etc.), (vii) alquila C_{1-6} sulfonila (por exemplo, metilsulfonila, etilsulfonila, etc.), (viii) um grupo alquila C_{1-6} substituído por 1 a 3 hidróxi (por exemplo, hidroximetila, hidroxietila, etc.), (ix) alquila C_{1-6} tio (por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, pentiltio, hexiltio, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) átomo de halogênios (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (x) alquila C_{1-6} sulfinila (por exemplo, metilsulfinila, etilsulfinila, etc.),

um grupo tienila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) ciano, (iii) alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (iv) alcóxi C_{1-6} (por exemplo,

metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (v) acetila ou um grupo piridila opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) ciano, (iii) inferior (especialmente C_{1-6}) alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (iv) alcóxi C_{1-6} (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (v) acila (por exemplo, acetila), (vi) nitro e (vii) amino é preferível.

Destes, como R^2 , [1] um grupo arila C_{6-14} (por exemplo, grupo fenila) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) ciano, (iii) alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (iv) alcóxi C_{1-6} (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (v) acetila, um grupo tienila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) ciano, (iii) alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (iv) alcóxi C_{1-6} (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi,

isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.)
 opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por
 exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (v) acetila ou um grupo piridila
 opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados de (i) um
 5 átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) ciano, (iii)
 inferior (especialmente C₁₋₆) alquila (por exemplo, metila, etila, propila,
 isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.)
 opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por
 exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (iv) alcóxi C₁₋₆ (por exemplo, metóxi,
 10 etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi,
 etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio
 (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (v) acila (por exemplo, acetila), (vi)
 nitro e (vii) amino é preferível.

Particularmente, [1] um grupo fenila opcionalmente
 15 substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) substituintes selecionados de
 (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (ii)
 alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila,
 sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a
 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo,
 20 iodo), um grupo tienila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes
 selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo,
 iodo) e (ii) alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila,
 isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente
 substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor,
 25 cloro, bromo, iodo) ou um grupo piridila opcionalmente substituído por 1 a 4
 substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor,
 cloro, bromo, iodo) e (ii) inferior (especialmente C₁₋₆) alquila (por exemplo,
 metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila,
 pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1

a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) é preferível.

Destes mencionados acima, uma forma de realização preferida de R^2 incluem [1] um grupo fenila opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio e (ii) alquila C_{1-6} opcionalmente substituído por 1 a 5 átomo de halogênios, [2] um grupo piridila opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados de alquila (C_{1-6}) inferior, um átomo de halogênio, alcóxi (alcóxi C_{1-6}), ciano, acila (por exemplo, acetila), nitro e amino, e outros.

Como R^2 , um grupo fenila, um grupo 2-fluorofenila, um grupo 2-metilfenila, um grupo 2-fluoropiridin-3-ila, um grupo 3-fluoro-piridin-4-ila, um grupo 2-cloropiridin-3-ila, um grupo 6-cloropiridin-3-ila, um grupo 4-metilpiridin-3-ila, um grupo 2-metilpiridin-3-ila, um grupo 3-metilpiridin-2-ila, um grupo 2-trifluorometilpiridin-3-ila e um grupo 6'-cloro-2,3'-bipiridin-5-ila são particularmente preferível.

Preferivelmente R^3 e R^4 são cada um, um átomo de hidrogênio ou um de R^3 e R^4 é um átomo de hidrogênio e o outro é um grupo alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, n-propila, isobutila, etc.), um grupo alquila C_{1-6} carbonila (por exemplo, acetila, propionila, butirila, isobutirila, pentanoíla, hexanoíla, heptanoíla, etc.), um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), um grupo ciano ou um grupo nitro. Um composto em que tanto R^3 quanto R^4 são átomos de hidrogênio é particularmente preferível.

Como R^5 , metila ou etila é preferível, e metila é particularmente preferível.

As formas de realização preferíveis mencionadas acima dos substituintes para R^1 a R^5 podem ser opcionalmente combinadas para se obter uma forma de realização preferida do composto (I).

Dos compostos (I), um composto em que

R^1 é um grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6-membros contendo nitrogênio aromático (por exemplo, tiazolila, imidazolila, pirazolila,

piridila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila e outros) ou um grupo imidazo[1,2-a]pirimidinila, que são opcionalmente substituídos por 1 a 3 substituintes selecionados de (i) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) hidróxi, (iii) ciano, (iv) alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (v) alcóxi C₁₋₆ (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (vi) um grupo amino opcionalmente substituído por alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) e (vii) alcóxi C₁₋₆ carbonila (por exemplo, metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, etc.);

R^2 é [1] um grupo arila C₆₋₁₄ (por exemplo, grupo fenila) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) ciano, (iii) alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (iv) alcóxi C₁₋₆ (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (v) acetila, (vi) cicloalquila C₃₋₇ (por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, etc.), (vii) alquila C₁₋₆ sulfonila (por exemplo, metilsulfonila, etilsulfonila, etc.), (viii) um grupo alquila C₁₋₆ substituído por 1 a 3 hidróxi (por exemplo, hidroximetila, hidroxietila, etc.), (ix) alquila C₁₋₆ tio (por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, pentiltio,

hexiltio, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) átomos de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (x) alquila C₁₋₆ sulfinila (por exemplo, metilsulfinila, etilsulfinila, etc.),

5 um grupo tienila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (ii) ciano, (iii) alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (iv) alcóxi C₁₋₆ (por exemplo, 10 metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (v) acetila,

um grupo piridila opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, 15 cloro, bromo, iodo), (ii) ciano, (iii) inferior (especialmente C₁₋₆) alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (iv) alcóxi C₁₋₆ (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, 20 isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi, hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo), (v) acila (por exemplo, acetila), (vi) nitro e (vii) amino, ou

um grupo biperidila opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo);

25 R³ e R⁴ são cada um, um átomo de hidrogênio ou um de R³ e R⁴ é um átomo de hidrogênio e o outro é um grupo alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila, etila, n-propila, isobutila, etc.), um grupo alquila C₁₋₆ carbonila (por exemplo, acetila, propionila, butirila, isobutirila, pentanoíla, hexanoíla, heptanoíla, etc.), um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo,

iodo), um grupo ciano ou um grupo nitro;

R^5 é metila ou etila é preferível,

um composto em que, por exemplo

R^1 é um grupo piridila opcionalmente substituído por 1 a 3
 5 substituintes selecionados de (i) alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (ii) alcóxi C_{1-6} (por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, pentilóxi,
 10 hexilóxi, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo),

R^2 é [1] um grupo fenila opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (ii) alquila C_{1-6} (por
 15 exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.) opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo),

um grupo tienila opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (ii) alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.)
 20 opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) ou

um grupo piridila opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) e (ii) inferior (especialmente C_{1-6}) alquila (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, etc.)
 25 opcionalmente substituído por 1 a 5 (preferivelmente de 1 a 3) halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo),

R^3 e R^4 são cada um, um átomo de hidrogênio, e R^5 é metila é particularmente preferível.

Como o composto (I), N-metil-1-[5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina, N-metil-1-[4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanoamina, N-metil-1-[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, 1-[5-(2,4-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metil-metanamina, 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina, 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina, N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina, 1-[5-(2-fluoro-piridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina ou um sal deste é particularmente preferível.

Como um sal do composto (I), sal metálico, sal de amônio, sais com bases orgânicas, sais com bases inorgânicas, sais com ácidos orgânicos, sais com aminoácidos básicos ou ácidos e outros podem ser mencionados. Os exemplos preferíveis do sal metálico inclui sais de metal alcalino tal como sal de sódio, sal de potássio e outros; sais de metal alcalino terroso tal como sal de cálcio, sal de magnésio, sal de bário e outros; sal de alumínio e outros. Os exemplos preferíveis do sal com base orgânica inclui um sal com trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, cicloexilamina, dicicloexilamina, N,N'-dibenziletileno-diamina e outros. Os exemplos preferíveis do sal com o ácido inorgânico inclui um sal com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e outros. Os exemplos preferíveis do sal com ácido orgânico inclui um sal com ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico,

ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e outros. Os exemplos preferíveis do sal com aminoácido básico inclui um sal com arginina, lisina, ornitina e outros. Os exemplos preferíveis do sal com aminoácido ácido inclui um sal com ácido aspártico, ácido glutâmico e outros.

Destes, sais farmaceuticamente aceitáveis são preferíveis. Por exemplo, quando um composto contém um grupo funcional ácido, tais como sal de metal alcalino (por exemplo, sal de sódio, sal de potássio, etc.), sal de metal alcalino terroso (por exemplo, sal de cálcio, sal de magnésio, sal de bário, etc.) e outros, sal de amônio e outros; e quando um composto contém um grupo funcional básico, por exemplo, sais com o ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e outros ou sais com ácido orgânico tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e outros podem ser mencionados.

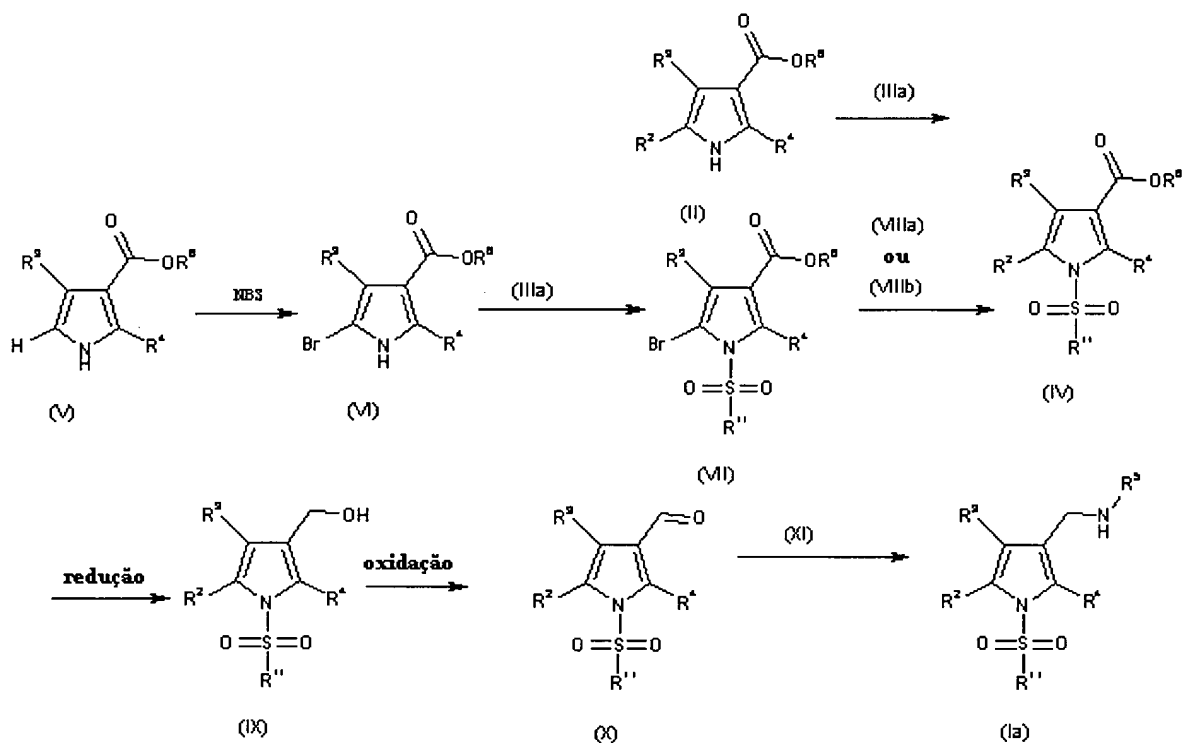
O composto (I) pode ser produzido, por exemplo, acordo com os métodos descritos no pedido JP N° 2005-044740, Eur. J. Org. Chem., p. 2283 (2001), J. Med. Chem., vol. 43, p. 1886 (2000), J. Pharm. Pharmacol., vol. 46, p. 740 (1994), WO92/04025, J. Heterocycl. Chem., vol. 25, p. 635 (1988), J. Med. Chem., vol. 14, p. 328 (1971), J. Med. Chem., vol. 35, p. 4195 (1992) ou Tetrahedron Lett., vol. 26, p. 4047 (1985) ou um método análogo deste.

Os métodos de produção do composto (I) da presente invenção são explicados.

Os compostos (II) - (XXIV) na fórmula podem formar sais, e como tais sais, por exemplo, aqueles similares aos sais do composto (I) podem ser mencionados.

Embora os compostos obtidos nas respectivas etapas possam

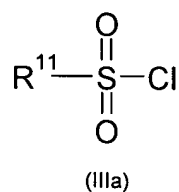
ser usados para a reação seguinte na forma de uma mistura de reação ou um produto bruto, eles também podem ser facilmente isolados e purificados a partir da mistura de reação por meios de separação e purificação conhecidos, tais como recristalização, destilação, cromatografia e outros.



5 O composto (II) em que R^2 , R^3 e R^4 são como definidos acima, e R^6 é um grupo alquila C_{1-4} tal como metila, etila, propila, isopropila, butila e outros pode ser produzido de acordo com um método conhecido por si, tal como o método descrito na Chem. Pharm. Bull., vol. 49, p. 1406 (2001), Tetrahedron Letters, vol. 35, p. 5989 (1994) e outros ou um método análogo

10 deste.

Pela reação do composto (II) com um composto representado pela fórmula (IIIa):



em que R^{11} é como definido para R^1 ou o grupo de proteção descrito na Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed. Theodora W.

Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 615-617, Wiley-Interscience (1999) (por exemplo, fenila, 4-metilfenila, etc.), composto (IV) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido.

Esta reação é vantajosamente realizada usando um solvente inerte para a reação. Embora o solvente não seja particularmente limitado contanto que a reação se processe, hidrocarbonetos tais como benzeno, tolueno e outros e éteres tais como tetraidrofurano e outros, amidas tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e outros, e outros ou um solvente misto destes e outros são preferíveis.

O uso de uma base é eficaz para a reação. Como a base, por exemplo, bases inorgânicas tais como hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e outros, sais básicos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidrogeno carbonato de sódio e outros, bases metálicas tais como etóxido de potássio, terc-butóxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio e outros, aminas aromáticas tais como piridina, lutidina e outros, aminas terciárias tais como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, cicloexildimetil-amina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina e outros, e outros podem ser mencionados. A quantidade da base a ser usada é cerca de 1 a cerca de 10 moles, preferivelmente cerca de 1 a cerca de 5 moles, por 1 mol do composto (II).

A reação também pode ser realizada na co-presença de éter crown. Como o éter crown, por exemplo, éter 15-crown-5, éter 18-crown-6 e outros podem ser mencionados. A quantidade do éter crown a ser usada é cerca de 1 a cerca de 10 moles, preferivelmente cerca de 1 a cerca de 5 moles, por 1 mol do composto (II).

Embora o tempo e reação varia dependendo dos reagentes e solvente a serem usados, o mesmo é no geral cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas, preferivelmente cerca de 30 minutos a cerca de 8 horas.

A temperatura de reação é no geral cerca de 0° C a cerca de 100° C, preferivelmente cerca de 10° C a cerca de 50° C.

5 O composto (V) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido de acordo com um método conhecido por si, por exemplo, os métodos descritos no Tetrahedron Letters, vol. 13, p. 5337 (1972), Heterocycles, vol. 7, p. 77 (1977), Chem. Pharm. Bull., vol. 27, p. 2857 (1979), J. Org. Chem., vol. 62, p. 2649 (1997) e outros ou um método análogo destes.

10 O composto (VI) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido pela reação do composto (V) com N-bromossuccinimida (NBS).

15 N-Bromossuccinimida (NBS) é preferivelmente usada em cerca de uma quantidade equivalente em relação ao composto (V), e a reação é preferivelmente realizada sob uma atmosfera de gás inerte tal como nitrogênio, argônio e outros.

20 Esta reação é vantajosamente realizada usando um solvente inerte para a reação. Embora o solvente não seja particularmente limitado contanto que a reação se processe, solventes tais como éteres (por exemplo, tetraidrofurano, éter dietílico e outros), amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e outros) e outros, um solvente misto destes e outros são preferíveis.

Embora o tempo e reação varia dependendo dos reagentes e solvente a serem usados, o mesmo é no geral cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas, preferivelmente cerca de 5 a 12 horas.

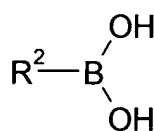
25 A temperatura de reação é no geral cerca de -78° C a cerca de 25° C, preferivelmente cerca de -78° C a cerca de 0° C.

A adição de uma base é algumas vezes eficaz para a reação. Embora a base a ser usada não seja limitada contanto que a reação se processe, um base orgânica tal como piridina, picolina, lutidina e outros, e

outros podem ser mencionados. A quantidade da base orgânica a ser usada é cerca de 0,001 a cerca de 10 equivalentes, preferivelmente cerca de 0,001 a cerca de 0,1 equivalente, por 1 mol do composto (V).

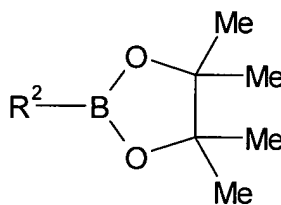
5 O composto (VII) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (VI) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (IV) a partir do composto (II).

10 O composto (IV) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) também pode ser produzido pela reação do composto (VII) com um composto representado pela fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

ou a fórmula (VIIIb):



(VIIIb)

em que R^2 é como definido acima, de acordo com o método descrito na Synthetic Communications, vol. 11, p. 513 (1981) ou um método análogo deste.

15 O composto (IX) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido pela redução do composto (IV) com um agente de redução tal como alumino hidreto de lítio, alumino hidreto de diisobutila, boroidreto de sódio, boroidreto de cálcio e outros. Como o agente de redução, alumino hidreto de diisobutila é particularmente preferível. A quantidade do
20 agente de redução a ser usada é cerca de 0,75 a cerca de 10 equivalentes, preferivelmente cerca de 1 a cerca de 5 equivalentes, por 1 mol do composto (IV).

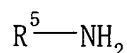
Esta reação é vantajosamente realizada usando um solvente inerte para a reação. Embora o solvente não seja particularmente limitado contanto que a reação se processe, os solventes tais como hidrocarbonetos (por exemplo, benzeno, tolueno e outros) e éteres (por exemplo, tetraidrofurano, éter dietílico e outros), e outros, um solvente misto destes e outros são preferíveis.

Embora o tempo de reação varia dependendo dos reagentes e solvente a serem usados, o mesmo é no geral cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas, preferivelmente cerca de 30 minutos a cerca de 8 horas.

A temperatura de reação é no geral cerca de -78°C a cerca de 100°C , preferivelmente cerca de -78°C a cerca de 25°C .

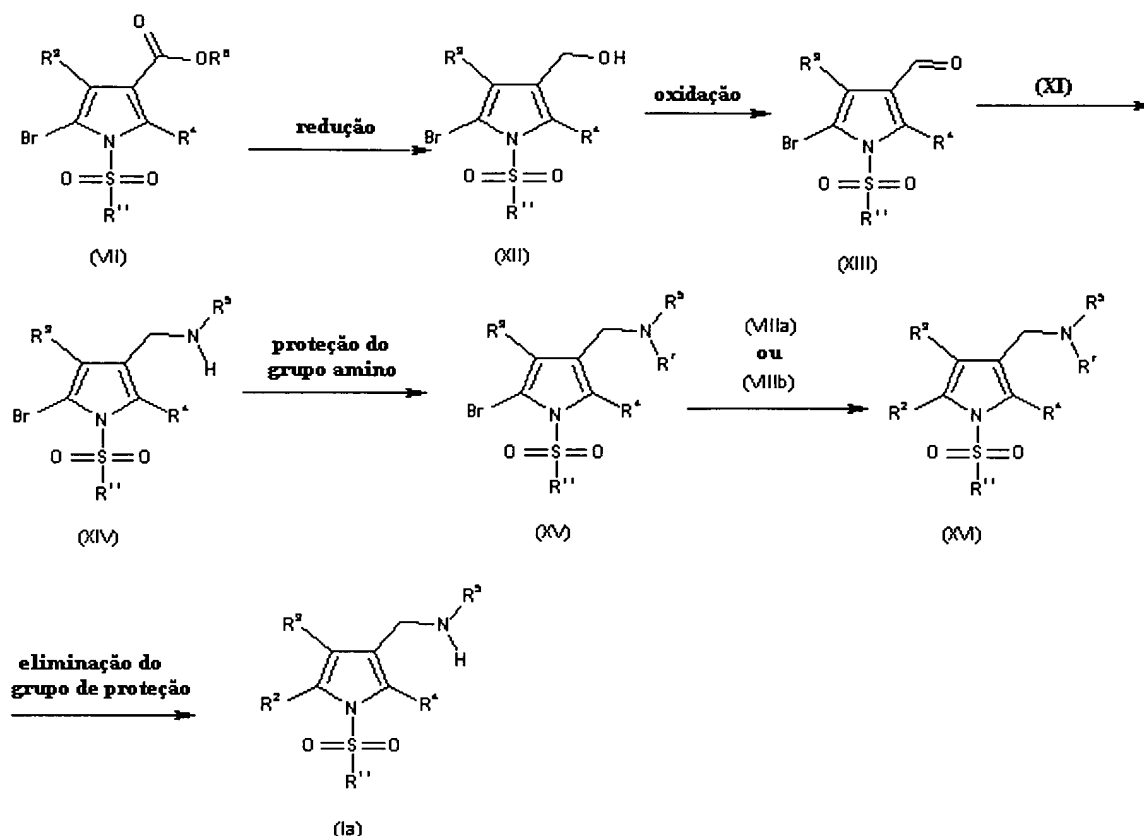
O composto (X) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser sintetizado pela reação do composto (IX) com um oxidante tal como complexo de ácido crômico-piridina, clorocromato de piridínio, dióxido de manganês, complexo de trióxido de enxofre-piridina ou perrutenato de tetra-n-propilamônio e outros. Como o oxidante, dióxido de manganês, complexo de trióxido de enxofre-piridina ou perrutenato de tetra-n-propilamônio são preferíveis. A reação de oxidação pode ser realizada, por exemplo, de acordo com o método descrito na Synthesis, p. 639 (1994).

O composto (Ia) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido submetendo-se o composto (X) e um composto representado pela fórmula (XI):



em que R^5 é como definido acima, para uma reação de aminação redutiva de acordo com os métodos descritos em Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14-III, pp. 1380-1385 (Maruzen Press).

Além disso, o composto (Ia) também pode ser produzido pelo seguinte método.



O composto (XII) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (VII) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (IX) a partir do composto (IV).

5 O composto (XIII) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XII) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (X) a partir do composto (IX).

10 O composto (XIV) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XIII) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (Ia) a partir do composto (X).

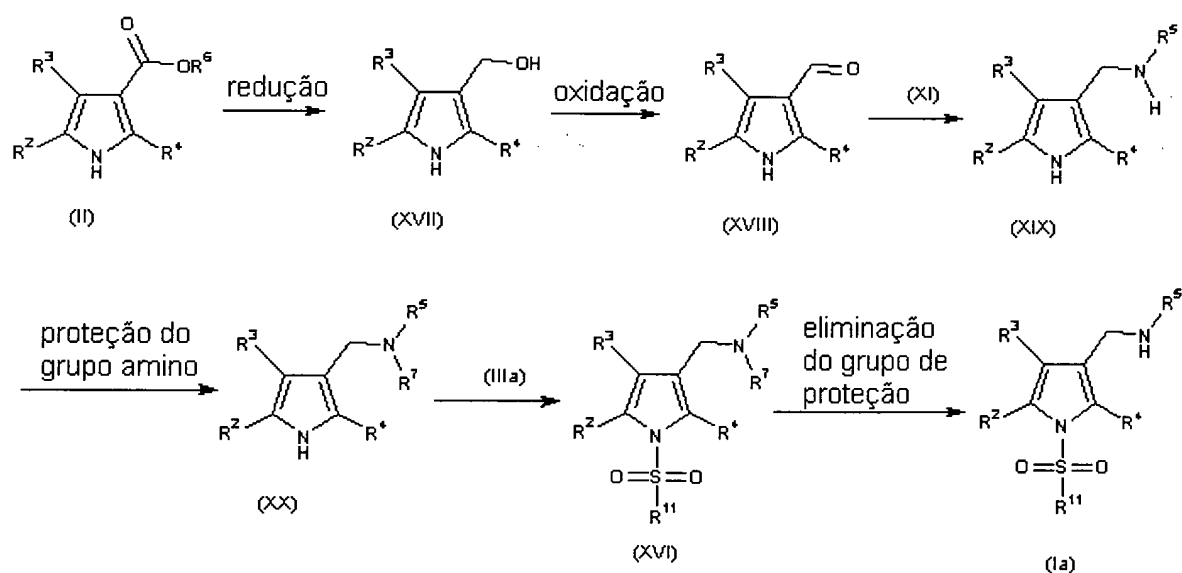
15 O composto (XV) (cada símbolo na fórmula é como definido acima e R^7 é um grupo de proteção de amino) pode ser produzido pela proteção de um grupo amino do composto (XIV). Como o grupo de proteção amino, grupo carbamato de terc-butila (grupo BOC), grupo carbamato de

benzila (Grupo Cbz) e outros podem ser mencionados. A reação de proteção pode ser realizada de acordo com um método conhecido por si, por exemplo, o método descrito na Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 494-653, Wiley-Interscience (1999) e outros.

O composto (XVI) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XV) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (IV) a partir do composto (VII).

O composto (Ia) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido pela eliminação do grupo de proteção amino a partir do composto (XVI) por um método conhecido por si, por exemplo, o método descrito na Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 494-653, Wiley-Interscience (1999) e outros.

Além disso, os compostos (XVI) e (Ia) também podem ser produzidos pelos seguintes métodos.



O composto (XVII) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (II) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (IX) a partir do

composto (IV).

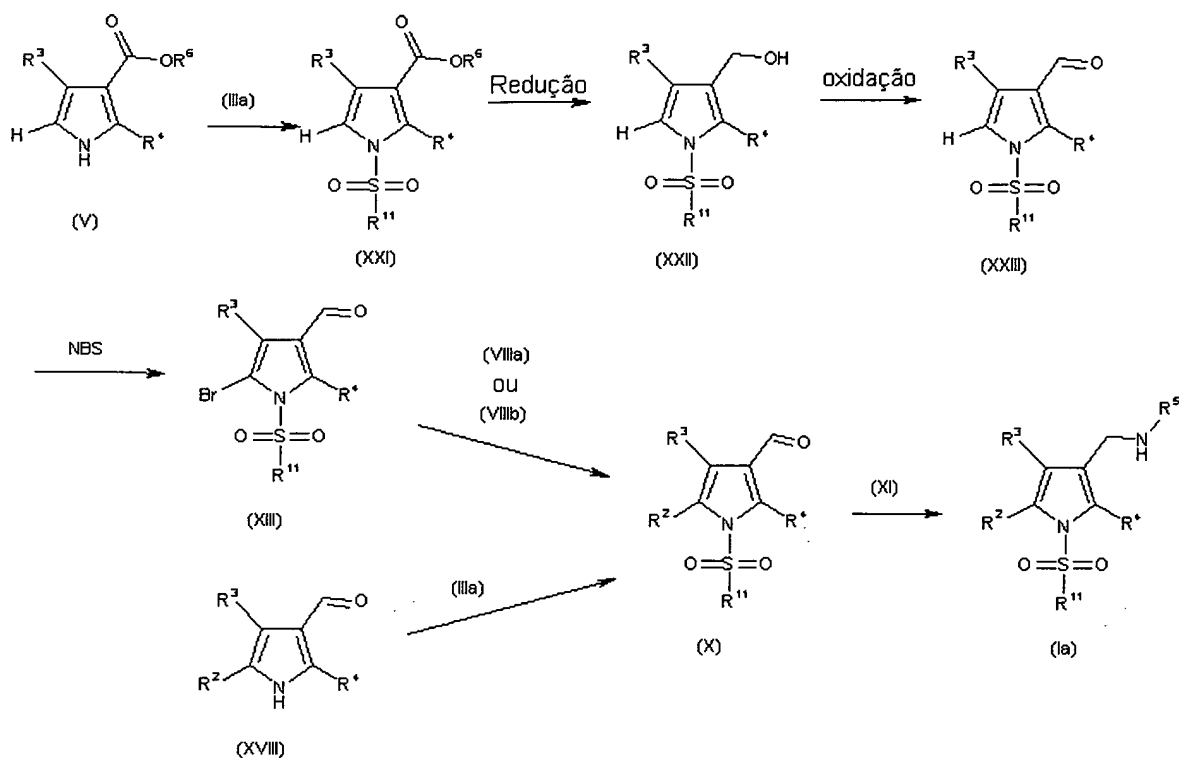
5 O composto (XVIII) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XVII) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (X) a partir do composto (IX).

O composto (XIX) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XVIII) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (Ia) a partir do composto (X).

10 O composto (XX) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XIX) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (XV) a partir do composto (XIV).

15 O composto (XVI) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XX) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (IV) a partir do composto (II). Além disso, o composto (Ia) pode ser produzido por um método similar ao método anteriormente mencionado.

20 Além disso, os compostos (XIII), (X) e (Ia) também podem ser produzidos pelos seguintes métodos.



O composto (XXI) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (V) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (IV) a partir do composto (II).

5 O composto (XXII) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XXI) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (IX) a partir do composto (IV).

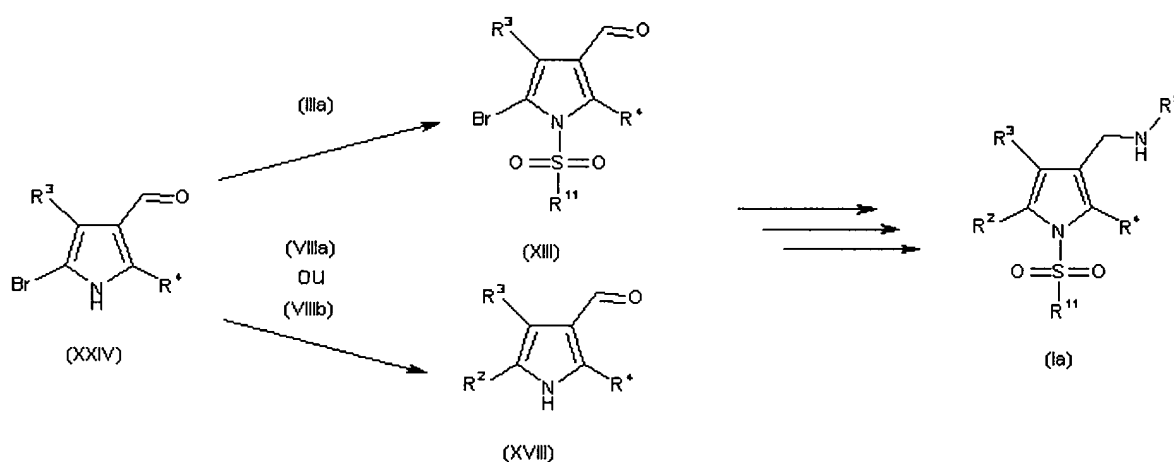
10 O composto (XXIII) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XXII) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (X) a partir do composto (IX).

15 O composto (XIII) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XXIII) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (VI) a partir do composto (V).

O composto (X) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XIII) de acordo com um

método similar ao método para produzir o composto (IV) a partir do composto (VII) ou a partir do composto (XVIII) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (IV) a partir do composto (II). Além disso, o composto (Ia) pode ser produzido de acordo com um método similar ao método anteriormente mencionado.

Além disso, o composto (XIII) e o composto (XVIII) também podem ser sintetizados pelo seguinte método, e o composto (Ia) pode ser ainda produzido por um método similar ao método anteriormente mencionado.



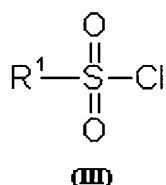
O Composto (XXIV) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido de acordo com um método conhecido por si, por exemplo, o método descrito na *J. Org. Chem.*, vol. 55, p. 6317 (1990) e outros ou um método análogo deste.

O composto (XIII) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XXIV) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (IV) a partir do composto (II).

O composto (XVIII) (cada símbolo na fórmula é como definido acima) pode ser produzido a partir do composto (XXIV) de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (IV) a partir do composto (VII).

Quando R^{11} é um grupo outro que não o grupo representado

por R¹ em cada composto, o composto pode ser convertido ao composto (I) depois da desproteção por um método conhecido por si, por exemplo, o método descrito na Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, pp. 615-617, Wiley-Interscience (1999) e outros, usando a fórmula (III)



em que cada símbolo na fórmula é como definido acima, de acordo com um método similar ao método para produzir o composto (IV) a partir do composto (II).

Em cada uma das reações anteriormente mencionadas, quando o composto de partida tem um grupo amino, um grupo carboxila ou um grupo hidróxi como um substituinte, um grupo de proteção no geral usado na química de peptídeo e outros podem ser introduzidos nestes grupos. Neste caso, pela eliminação do grupo de proteção como necessário depois da reação, o composto objeto pode ser obtido. A introdução e a eliminação destes grupos de proteção podem ser realizadas por um método conhecido por si, por exemplo, o método descrito na Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) e outros.

O composto (I) pode ser isolado e purificado por um meio conhecido tal como retransferência de fase, concentração, extração de solvente, fracionamento, conversão líquida, cristalização, recristalização, cromatografia e outros.

Quando o composto (I) é obtido como um composto livre, o mesmo pode ser convertido a um sal desejado por um método conhecido por si ou um método análogo deste; ao contrário, quando o composto (I) é obtido

como um sal, o mesmo pode ser convertido em uma forma livre ou um outro sal desejado por um método conhecido por si ou um método análogo deste.

O composto (I) pode ser usado como uma pró-droga. A pró-droga do composto (I) significa um composto que é convertido ao composto (I) sob as condições fisiológicas no corpo por uma reação com uma enzima, ácido gástrico ou outros, que é, um composto que é convertido ao composto (I) pela oxidação redução, hidrólise enzimáticas, e outros; um composto que é convertido ao composto (I) pela hidrólise com ácido gástrico, e outros.

A pró-droga do composto (I) inclui um composto em que o grupo amino do composto (I) é modificado com acila, alquila ou fosforila (por exemplo, um composto em que o grupo amino do composto (I) é modificado com eicosanoíla, alanila, pentilamino-carbonila, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonila, tetraidro-furanila, pirrolidilmetila, pivaloiloximetila ou t-butila, etc.); um composto em que o grupo hidróxi do composto (I) é modificado com acila, alquila, ácido fosfórico ou ácido bórico (por exemplo, um composto em que o grupo hidróxi do composto (I) é modificado com acetila, palmitoíla, propanoíla, pivaloíla, succinila, fumarila, alanila ou dimetilaminometilcarbonila, etc.); um composto em que um grupo carboxila do composto (I) é modificado ao éster ou amida (por exemplo, um composto em que um grupo carboxila do composto (I) é modificado ao éster etílico, éster fenílico, éster carboximetílico, éster dimetilamino-metílico, éster pivaloiloximetílico, éster etoxicarboniloxietílico, éster ftalidílico, éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, éster ciclo-exiloxicarboniletílico ou metilamida, etc.); e outros. Estes pró-drogas podem ser produzidos a partir do composto (I) por um método conhecido por si.

Além disso, a pró-droga do composto (I) pode ser um composto, que é convertido ao composto (I) sob as condições fisiológicas, como descrito em Pharmaceutical Research and Development, Vol. 7 (Molecule Design), pp. 163-198 (1990), publicado por Hirokawa Publishing

Co.

Quando o composto (I) contém um isômero ótico, um esteroisômero, um regioisômero ou um rotâmero, cada isômero e uma mistura destes também são abrangidos no composto (I). Por exemplo, quando o

5 composto (I) tem um isômero ótico, um isômero ótico resolvido a partir de um racemato também é abrangido no composto (I). Estes isômeros podem ser obtidos produtos únicos de acordo com a síntese e separação dos métodos conhecidos por si (concentração, extração de solvente, cromatografia de coluna, recristalização, etc.).

10 O composto (I) pode ser um cristal, e tanto um cristal único quanto misturas de cristais são abrangidos no composto (I). Os cristais podem ser produzidos pela cristalização de acordo com os métodos de cristalização conhecidos por si.

O composto (I) pode ser um solvato (por exemplo, hidrato,

15 etc.) ou um não-solvato, ambos os quais são abrangidos no composto (I).

Um composto rotulado com um isótopo (por exemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I e outros) também é abrangido no composto (I).

O composto (I) e uma pró-droga deste da presente invenção (depois disto algumas vezes será abreviado como o composto da presente

20 invenção) tem um efeito inibidor da bomba de próton e efetivamente suprime a secreção do ácido gástrico. Além disso, visto que eles mostram toxicidade baixa (por exemplo, toxicidade aguda, toxicidade crônica, toxicidade genética, toxicidade reprodutiva, cardiotoxicidade, interação medicamentosa, carcinogenicidade e outros) e alta solubilidade em água, e são superiores na

25 estabilidade, cinéticas *in vivo* (absorvabilidade, distribuição, metabolismo, excreção e outros), e expressão de eficácia, eles são úteis como agentes farmacêuticos.

O composto da presente invenção é útil para o tratamento ou profilaxia de úlcera péptica (por exemplo, úlcera gástrica, úlcera gástrica

devido ao estresse pós operatório, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada pelos agentes antiinflamatórios não esteroidais, etc.); Síndrome de Zollinger-Ellison; gastrite; esofagite erosiva; esofagite de refluxo tal como esofagite de refluxo erosiva e outros; doença de refluxo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático) tal como doença de refluxo na erosiva ou doença de refluxo de gastroesofágico livre de esofagite e outros; dispepsia funcional; câncer gástrico (incluindo câncer gástrico associado com a produção promovida de interleucina-1 β devido ao polimorfismo do gene de interleucina-1); linfoma de MALT estomacal; hiper acidez gástrica; a hemorragia gastrointestinal superior devido à úlcera péptica, úlcera de estresse agudo, gastrite hemorrágica ou estresse invasivo (por exemplo estresse causado por cirurgia maior que requeira controle pós operativa intensiva, e distúrbio cerebrovascular, trauma de cabeça, insuficiência de órgão múltiplo e queimadura extensiva, cada um requerendo tratamento intensivo) e outros; distúrbios das vias aéreas; asma e outros, administração pré anestésica, erradicação de *Helicobacter pylori* ou ajuda na erradicação e outros, em mamíferos (por exemplo, ser humano, símio, ovelha, gado, cavalo, cão, gato, coelho, rato, camundongo, etc.).

Como aqui usado, a esofagite de refluxo e doença de refluxo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático) mencionados acima) são algumas vezes coletivamente aludidos simplesmente como GERD.

O teor de um composto da presente invenção na composição farmacêutica da presente invenção é cerca de 0,01 a 100 % em peso em relação à composição inteira. Embora sujeito a mudanças dependendo do alvo da administração, via de administração, doença alvo e outros, a sua dose é cerca de 0,5 a 1,500 mg/dia, preferivelmente cerca de 5 a 150 mg/dia, com base no ingrediente ativo, quando, por exemplo, o composto é oralmente administrado como um agente anti-úlcera a um ser humano adulto (60 kg). O composto da presente invenção pode ser administrado uma vez ao dia ou em 2

ou 3 porções divididas por dia.

O composto da presente invenção mostra toxicidade baixa e pode ser apropriadamente administrado oral ou parenteralmente (por exemplo, administrações tópicas, retais, intravenosas e outros) como o mesmo é ou como uma preparação contendo uma composição farmacêutica contendo um veículo farmacologicamente aceitável misturado de acordo com um método conhecido por si, tal como tabletes (incluindo tabletes revestidos com açúcar e tabletes revestidos com película), pó, grânulo, cápsula (incluindo cápsula mole), tablete de desintegração oral, película de desintegração oral, líquido, injeção, supositório, preparação de liberação prolongada, emplastro e outros. Particularmente, o composto da presente invenção é preferivelmente administrado como uma preparação oral na forma de tablete, grânulo, cápsula e outros.

O veículo farmacologicamente aceitável que pode ser usado para produzir a composição farmacêutica da presente invenção inclui várias substâncias veiculoas orgânicas ou inorgânicas em uso comum como materiais farmacêuticos, incluindo excipientes, lubrificantes, aglutinantes, desintegrantes, polímeros solúveis em água e sais básicos inorgânicos para preparações sólidas; e solventes, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agentes de isotonização, tampões e agentes suavizantes para preparações líquidas e outros. Outros aditivos farmacêuticamente comuns tais como conservantes, anti-oxidantes, agentes corantes, agentes adoçantes, agentes de azedamento, agentes de borbulhamento e flavorizantes também podem ser usados como necessário.

Tais “excipientes” incluem, por exemplo, lactose, sacarose, D-manitol, amido, amido de milho, celulose cristalina, anidreto silícico leve, óxido de titânio e outros.

Tais “lubrificantes” incluem, por exemplo, estearato de magnésio, ésteres de ácido graxo de sacarose, polietileno glicol, talco, ácido

esteárico e outros.

Tais “aglutinantes” incluem, por exemplo, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, celulose cristalina, amido, polivinilpirrolidona, pó de goma arábica, gelatina, pululano, hidroxipropil
5 celulose substituída inferior e outros.

Tais “desintegrantes” incluem, (1) crospovidona, (2) o que é chamado de super-desintegrante tal como croscarmelose sódica (FMC-Asahi Chemical) e carmelose cálcica (Gotoku Yakuhin) etc, (3) carboximetil amido sódico (por exemplo, produto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropil
10 celulose substituída inferior (por exemplo, produto de Shin-Etsu Chemical), (5) amido de milho, e assim por diante. A dita “crospovidona” pode ser qualquer polímero reticulado tendo o nome químico de homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona, incluindo polivinilpirrolidona (PVPP) e homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, e é exemplificado por Colidon CL (produzido pela
15 BASF), Poliplasdon XL (produzido por ISP), Poliplasdon XL-10 (produzido por ISP), Poliplasdon INF-10 (produzido por ISP) e outros.

Tais “polímeros solúveis em água” incluem, por exemplo, polímeros solúveis em água solúveis em etanol [por exemplo, derivados de celulose tais como hidroxipropil celulose (depois disto também aludido como
20 HPC) etc, polivinilpirrolidona e outros], polímeros insolúveis em etanol solúveis em água [por exemplo, derivados de celulose tais como hidroxipropilmetil celulose (depois disto também aludido como HPMC), etc., metil celulose, carboximetil celulose sódica e outros, poliacrilato de sódio, álcool polivinílico, alginato de sódio, goma guar e outros] e outros.

Tais “sais básicos inorgânicos” incluem, por exemplo, sais
25 básicos inorgânicos de sódio, potássio, magnésio e/ou cálcio. Preferidos são os sais básicos inorgânicos de magnésio e/ou cálcio. Mais preferidos são os sais básicos inorgânicos de magnésio. tais sais básicos inorgânicos de sódio incluem, por exemplo, carbonato de sódio, hidrogeno carbonato de sódio,

hidrogeno fosfato de dissódio e outros. Tais sais básicos inorgânicos de potássio incluem, por exemplo, carbonato de potássio, hidrogeno carbonato de potássio e outros. Tais sais básicos inorgânicos de magnésio incluem, por exemplo, carbonato de magnésio pesado, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio, alumino metassilicato de magnésio, silicato de magnésio, aluminato de magnésio, hidrotalcoíta sintética $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$, e alumino hidróxido de magnésio. Preferidos são carbonato de magnésio pesado, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio e outros. Tais sais básicos inorgânicos de cálcio incluem, por exemplo, carbonato de cálcio precipitado, hidróxido de cálcio, etc.

Tais “solventes” incluem, por exemplo, água para injeção, álcool, propileno glicol, macrogol, óleo de gergelim, óleo de milho, óleo de oliva e outros.

Tais “auxiliares de dissolução” incluem, por exemplo, polietileno glicol, propileno glicol, D-manitol, benzoato de benzila, etanol, trissaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio e outros.

Tais “agentes de suspensão” incluem, por exemplo, tensoativos tais como estearil trietanolamina, lauril sulfato de sódio, ácido laurilaminopropiônico, lecitina, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, monoestearato de glicerila etc; polímeros hidrofílicos tais como álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetil celulose sódica, metil celulose, hidroximetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropli celulose, etc., e outros.

Tais “agentes de isotonização” incluem, por exemplo, glicose, D-sorbitol, cloreto de sódio, glicerol, D-manitol e outros.

Tais “tampões” incluem, por exemplo, soluções de tampão de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos etc, e outros.

Tais “agentes suavizantes” incluem, por exemplo, benzila álcool e outros.

5 Tais “conservantes” incluem, por exemplo, ésteres do ácido p-oxibenzóico, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenetílico, ácido desidroacético, ácido sórbico e outros.

Tais “antioxidantes” incluem, por exemplo, sulfitos, ácido ascórbico, α -tocoferol e outros.

10 Tais “agentes corantes” incluem, por exemplo, corantes alimentícios tais como Corante Alimentício Amarelo No. 5, Corante Alimentício vermelho No. 2, Corante Alimentício Azul No. 2, etc.; corante de laca alimentício, óxido vermelho e outros.

Tais “agentes adoçantes” incluem, por exemplo, sacarina sódica, glicirrizinato dipotássico, aspartame, estévia, taumatino e outros.

15 Tais “agentes de azedamento” incluem, por exemplo, ácido cítrico (anidreto cítrico), ácido tartárico, ácido málico e outros.

Tais “agentes de borbulhação” incluem, por exemplo, bicarbonato de sódio e outros.

20 Tais “flavorizantes” podem ser substâncias sintéticas ou substâncias que ocorrem naturalmente, e incluem, por exemplo, limão, lima, laranja, mentol, morango e outros.

25 O composto da presente invenção pode ser preparado como um preparação por administração oral de acordo com um método habitualmente conhecido, por exemplo, pela formação por compressão com um veículo tal como um excipiente, um desintegrante, um aglutinante, um lubrificante ou outros, e subseqüentemente revestir a preparação como necessário como um método habitualmente conhecido para o propósito de mascarar o sabor, dissolução entérica ou liberação prolongada. Para uma preparação entérica, uma camada intermediária pode ser fornecida por um método habitualmente conhecido entre a camada entérica e a camada

contendo medicamento com o propósito de separação das duas camadas.

Para preparar o composto da presente invenção como um tablete de desintegração oral, métodos disponíveis incluem, por exemplo, um método em que um núcleo contendo celulose cristalina e lactose é revestido com o composto da presente invenção e, onde necessário, um sal inorgânico básico, e depois revestido ainda com um camada de revestimento contendo um polímero solúvel em água para dar uma composição, que é revestida com uma camada de revestimento entérica contendo polietileno glicol, revestido ainda com uma camada de revestimento entérica contendo citrato de trietila, revestido ainda com uma camada de revestimento entérica contendo polietileno glicol, e finalmente revestido com manitol para dar grânulos finos, que são misturados com aditivos e formados.

A “camada de revestimento entérica mencionada acima” inclui, por exemplo, um camada consistindo de uma mistura de um ou mais tipos de substratos poliméricos entéricos aquosos tais como celulose acetato ftalato (CAP), hidroxipropilmetil celulose ftalato, hidroximetil celulose acetato succinato, copolímeros do ácido metacrílico (por exemplo, Eudragit L30D-55 (nome comercial; produzido por Rohm), Colicoat MAE30DP (nome comercial; produzido por BASF), Poliquid PA30 (nome comercial; produzido por San-yo Chemical), etc.), carboximetiletil celulose, goma laca e outros; substratos de liberação prolongada tal como copolímeros do ácido metacrílico (por exemplo, Eudragit NE30D (nome comercial), Eudragit RL30D (nome comercial), Eudragit RS30D (nome comercial), etc.) e outros; polímeros solúveis em água; plasticizantes Tais como citrato de trietila, polietileno glicol, monoglicerídeos acetilados, triacetina, óleo de mamona e outros; e outros, e outros.

O “aditivo” mencionado acima inclui por exemplo, álcoois de açúcar solúveis em água (por exemplo, sorbitol, manitol, maltitol, sacarídeos de amido reduzidos, xilitol, palatinose reduzida, eritritol, etc.), celulose

cristalina (por exemplo, Ceolas KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulose cristalina carmelose sódica), etc.), hidroxipropil celulose substituída inferior (por exemplo, LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical), misturas destes, etc.) e outros.

5 Além disso, aglutinantes, agentes de azedamento, agentes de borbulhação, agentes adoçantes, flavorizantes, lubrificantes, agentes corantes, estabilizantes, excipientes, desintegrantes, etc. também são usado.

O composto da presente invenção pode ser usado em combinação com 1 a 3 outros ingredientes ativos.

10 Tais “outros ingredientes ativos” incluem, por exemplo, substâncias ativas anti-*Helicobacter pylori*, compostos de imidazol, sais de bismuto, compostos de quinolona, e assim por diante.

Tais “substâncias ativas anti-*Helicobacter pylori*” incluem, por exemplo, penicilinas antibióticas (por exemplo, amoxicilina, benzilpenicilina, 15 piperacilina, mecilinam, ampicilina, temocilina, bacampicilina, aspoxicilina, sultamicilina, lenampicilina, etc.), cefens antibióticos (por exemplo, cefixime, cefaclor, etc.), macrolídeos antibióticos (por exemplo, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, roquitamicina, fluritromicina, telitromicina, etc.), tetraciclina antibióticas (por exemplo, tetraciclina, minociclina, 20 estreptomicina, etc.), aminoglicosídeos antibióticos (por exemplo, gentamicina, amicacina, etc.), imipenem e assim por diante. Destas substâncias, as preferidas são penicilinas antibióticas, macrolídeos antibióticos e outros.

Tais “compostos de imidazol” incluem, por exemplo, 25 metronidazol, miconazol e outros.

Tais “sais de bismuto” incluem, por exemplo, acetato de bismuto, citrato de bismuto, subsalicilato de bismuto e outros.

Tais “compostos de quinolona” incluem, por exemplo, ofloxacin, ciploxacin e outros.

Para a erradicação de *Helicobacter pylori*, um composto (I) ou um sal deste da presente invenção com penicilina antibiótica (por exemplo, amoxicilina e outros) e eritromicina antibiótica (por exemplo, claritromicina e outros) é preferivelmente usado.

5 Para o propósito de erradicação de *Helicobacter pylori*, embora o composto da presente invenção tenha uma ação anti-*H. pylori* (ação bacteriostática ou ação de erradicação) por si só, ele pode realçar a ação antibacteriana de outros antibióticos com base na ação controladora do pH no estômago e outras, e também fornece um efeito auxiliar tal como um efeito de
10 erradicação com base na ação dos antibióticos a serem usados em combinação.

Tais “outros ingredientes ativos” e o composto (I) ou um sal deste da presente invenção podem ser misturados, preparados como uma composição farmacêutica única [por exemplo, tabletes, pós, grânulos,
15 cápsulas (incluindo cápsulas moles), líquidos, preparações injetáveis, supositórios, preparações de liberação prolongada, etc.], de acordo com um método habitualmente comum, e usados em combinação, e também podem ser preparados como preparações separadas e administradas ao mesmo paciente simultaneamente ou em um intervalo de tempo.

20 Além disso, o composto da presente invenção pode ser usado em combinação com um realçador da motilidade gástrica, um medicamento que atue no esfíncter esofágico inferior (por exemplo, supressor da relaxação do esfíncter esofágico inferior temporário, etc.), abridor do canal ClC-2 (realçador da secreção do suco intestinal), um antagonista do receptor de
25 histamina H₂, um anti-ácido, um sedativo, um digestor estomático ou um medicamento não esteroide anti-inflamatório (NSAID).

Como o “realçador da motilidade gástrica”, por exemplo, domperidona, metoclopramida, mosaprida, itoprida, tegaserod e outros podem ser mencionados.

Como o “um medicamento que atua sobre o esfíncter esofágico inferior”, por exemplo, agonistas do receptor de GABA-B tais como baclofen, uma forma opticamente ativa deste e outros, e outros podem ser mencionados.

5 Como o “abridor do canal ClC-2 (realçador da secreção do suco intestinal)”, lubiprostona e outros podem ser mencionados.

 Como o “antagonista do receptor H₂ de histamina”, cimetidina, ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina, lafutidina e outros podem ser mencionados.

10 Como o “antiácido”, hidrogeno carbonato de sódio, hidróxido de alumínio e outros podem ser mencionados.

 Como os “sedativos”, diazepam, clordiazepóxido e outros podem ser mencionados.

15 Como o “digestivo estomáquico”, genciana, *swertia japonica*, diastase e outros podem ser mencionados.

 Como o “medicamento anti-inflamatório não-esteroidal”, por exemplo, aspirina, indometacina, ibuprofeno, ácido mefenâmico, diclofenaco, etodorac, piroxicam, celecoxib e outros podem ser mencionados.

20 Um realçador da motilidade gástrica, um medicamento que atue sobre o esfíncter esofágico inferior, um abridor do canal ClC-2 (realçador da secreção de suco intestinal), um antagonista do receptor da histamina H₂, um anti-ácido, um sedativo, um digestivo estomáquico ou um medicamento anti-inflamatório não esteroidal e composto (I) ou um sal deste da presente invenção podem ser misturados, preparados como uma composição

25 farmacêutica única [por exemplo, tabletes, pós, grânulos, cápsulas (incluindo cápsula moles), líquidos, injeções, supositórios, preparações de liberação prolongada, etc.] de acordo com um método conhecido por si para uso combinado ou também podem ser preparados como preparações separadas e administrados ao mesmo paciente simultaneamente ou em uma maneira

escalonada.

O composto da presente invenção pode ser usado em combinação com os seguintes medicamentos.

(i) os inibidores da bomba de próton, por exemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol e lansoprazol;

(ii) misturas antiácidas orais, por exemplo, Maalox®, Aludrox® e Gaviscon®;

(iii) agentes protetivos mucósicos, por exemplo, polaprezinco, ecabet sódico, rebamipide, teprenona, cetraxate, sucralfato, cloropilina-cobre e plaunotol;

(iv) agentes anti-gástricos, por exemplo, vacina anti-gastrina, itriglumida e Z-360;

(v) antagonistas de 5-HT₃, por exemplo, dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapina, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron e indisetron;

(vi) agonistas 5-HT₄, por exemplo, tegaserod, mosapride, cinitapride e oxtriptano;

(vii) laxantes, por exemplo, Trifyba®, Fybogel®, Konsil®, Isogel®, Regulan®, Celevac® e Normacol®;

(viii) agonistas GABA_B, por exemplo, baclofen e AZD-3355;

(ix) antagonistas GABA_B, por exemplo, GAS-360 e SGS-742;

(x) bloqueadores do canal de cálcio, por exemplo, aranidipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina, lomerizina, diltiazem, galopamila, efonidipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, benidipina, verapamila, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridila, nifedipina, nilvadipina, nimodipina e fasudil;

(xi) antagonistas de dopamina, por exemplo, metoclopramida, domperidona e levosulpirida;

(xii) antagonistas de taquicininina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 e NK-1, por exemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-8,9,10,11-tetraidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g] [1,7]naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]etóxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant e 3-[[2-metóxi-5-(trifluorometóxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S);

(xiii) inibidores da óxido nítrico sintase, por exemplo, GW-274150, tilarginina, P54, dissulfeto de guanidietila e nitroflurbiprofeno;

(xiv) antagonistas do receptor 1 de vanilóide, por exemplo, AMG-517 e GW-705498;

(xv) agonistas de grelina, por exemplo, capromorelina e TZP-101;

(xvi) estimulantes de liberação de AchE, por exemplo, Z-338 e KW-5092.

Os medicamentos (i) a (xvi) mencionados acima e o composto (I) ou um sal deste da presente invenção podem ser misturados, preparados como uma composição farmacêutica única [por exemplo, tabletes, pós, grânulos, cápsulas (incluindo cápsula moles), líquidos, injeções, supositórios, preparações de liberação prolongada, etc.] de acordo com um método conhecido por si para uso combinado ou também podem ser preparados como preparações separadas e administradas ao mesmo paciente simultaneamente ou em uma maneira escalonada.

Exemplos

A presente invenção é explicada em detalhes nos seguintes por referência aos Exemplos de Referência, Exemplos e Exemplos Experimentais, que não devem ser interpretados como limitativos.

Nos seguintes Exemplos de Referência e Exemplos, a

“temperatura ambiente” no geral significa cerca de 10° C a cerca de 35° C, mas o mesmo não é de modo particular estritamente limitado. A razão de mistura de líquidos mostra uma razão de volume. A menos que de outro modo especificado, “%” significa % em peso. O rendimento é em mol/ % em mol.

5 A cromatografia de coluna em gel de sílica foi realizada usando gel de sílica 60 (0,063 a 0,200 mm) fabricada pela MERCK ou Fuji Silysia Chemical Ltd. Chromatorex (nome do produto) NH (descrito como cromatografia de coluna em gel de sílica básica). O ponto de fusão foi medido usando o aparelho de medição do ponto de fusão traço de Yanagimoto ou o aparelho de medição do
10 ponto de fusão traço de Buechi (B-545), e mostrado sem correção. Quanto ao espectro de ¹H-RMN, o tetrametilsilano foi usado como o padrão interno, e o espectrômetro Varian Gemini-200 (200 MHz), Mercury-300 (300 MHz), os aparelhos de ressonância magnética nuclear Bruker AVANCE AV300 (300 MHz) e JNM-AL400 (400 MHz) JEOL DATUM (JEOL DATUM LTD.)
15 foram usados para a medição. As seguintes abreviações são usadas para mostrar os resultados da medição.

s: singleto, d: dubleto, dd: dubleto duplo, dt: tripleto duplo, t: tripleto, q: quarteto, m: multipletto, br: amplo, brs: singleto amplo, J: constante de ligação, Hz: Hertz.

20 Exemplo de Referência 1

2-bromo-1-(2-fluorofenil)propan-1-ona

A uma solução de 2'-fluoropropiofenona (25,0 g) em ácido acético (250 ml) foi lentamente adicionado bromo (8,4 ml). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas, e concentrada sob pressão
25 reduzida. Água (200 ml) foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com éter diisopropílico. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título como um óleo amarelo (rendimento 36,8 g, 97 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,89 - 1,91 (3H, m), 5,27 - 5,34 (1H, m), 7,12 - 7,19 (1H, m), 7,24 - 7,30 (1H, m), 7,52 - 7,59 (1H, m), 7,88 - 7,93 (1H, m).

Exemplo de Referência 2

5 2-ciano-4-oxo-4-fenilbutanoato de etila

Carbonato de potássio (13,82 g) foi adicionado ao cianoacetato de etila (37 ml), e a mistura foi agitada de 40 a 45° C por 45 minutos. Uma solução (100 ml) de brometo de fenacila (10,0 g) em acetona foi adicionada às gotas em 30 minutos. Depois da conclusão da adição às gotas, a mistura foi
 10 agitada na temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O cianoacetato de etila em excesso contido
 15 no óleo obtido foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 8:1→1:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 10,41 g, 90 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,55 (1H, dd, $J =$
 20 16,0, 5,6 Hz), 3,80 (1H, dd, $J = 16,0, 7,0$ Hz), 4,16 (1H, dd, $J = 7,0, 5,6$ Hz), 4,31 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,40 - 7,70 (3H, m), 7,90 - 8,00 (2H, m).

Exemplo de Referência 3

2-ciano-4-(2-fluorofenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metila

A uma solução de cianoacetato de metila (15,5 ml) e
 25 diisopropiletilamina (64 ml) em tetraidrofurano (110 ml) foi adicionada uma solução de 2-bromo-1-(2-fluorofenil)propan-1-ona (36,8 g) em tetraidrofurano (160 ml), e a mistura foi agitada a 70° C por 20 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, o material insolúvel foi separado por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão

reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila=5:1) para dar o composto título como um óleo marrom (rendimento 31,9 g, 80 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,42 - 1,46 (3H, m), 3,82 - 3,85 (4H, m),
 5 3,99 - 4,17 (1H, m), 7,14 - 7,22 (1H, m), 7,25 - 7,31 (1H, m), 7,55 - 7,63 (1H, m), 7,85 - 7,91 (1H, m).

Exemplo de Referência 4

2-ciano-4-(2-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etila

A uma solução de 2'-fluoroacetofenona (28,6 g) em acetato de
 10 etila (400 ml) foi adicionado brometo de cobre (II) (92,6 g), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 4 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e o material insolúvel foi separado por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona bruta (rendimento 90,5 g) como um óleo. Carbonato de
 15 potássio (88 g) foi adicionado ao cianoacetato de etila (168 g), e a mistura foi agitada a 45° C por 1 hora. Uma solução (360 ml) de 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona bruta (90,5 g) em acetona foi adicionada às gotas em 20 minutos. Depois da conclusão da adição às gotas, a mistura foi agitada na mesma temperatura por 1 hora. Água (300 ml) e acetato de etila (300 ml)
 20 foram adicionados à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução a 10 % aquosa de diidrogeno fosfato de sódio e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O cianoacetato de etila em excesso contido no óleo obtido foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado
 25 pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de 0:1→ 4:1) para dar o composto título como um óleo (rendimento 64,0 g, cerca de 100 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,55 - 3,80 (2H, m), 4,11 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,24 - 4,34 (2H, m), 7,15 - 7,29 (2H, m), 7,55 -

7,62 (1H, m), 7,94 (1H, dt, J = 7,5, 1,8 Hz).

Exemplo de Referência 5

2-ciano-4-oxo-4-[(2-trifluorometil)fenil]butanoato de etila

2'-(Trifluorometil)acetofenona (10,0 g) foi dissolvida em
5 clorofórmio (30 ml) e éter dietílico (30 ml), uma solução de bromo (8,50 g)
em clorofórmio (20 ml) foi adicionada às gotas embora mantendo a
temperatura de reação em não mais alto do que 25° C. Depois de adição às
gotas, a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora, água foi
adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com clorofórmio. O
10 extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio
anidro, concentração sob pressão reduzida para dar 2-bromo-1-(2-
trifluorometilfenil)etanona bruta. Carbonato de potássio (13,82 g) foi
adicionado ao cianoacetato de etila (44,44 g), e a mistura foi agitada a 45° C
por 1 hora. Uma solução de 2-bromo-1-(2-trifluorometilfenil)etanona bruta
15 em acetona (100 ml) foi adicionada às gotas. Depois da conclusão da adição
às gotas, a mistura foi agitada na mesma temperatura por 1 hora, e agitada
durante a noite na temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada, e o
filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo,
e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com
20 salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob
pressão reduzida. O cianoacetato de etila em excesso contido no óleo obtido
foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela
cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila =
9:1 → 7:1) para dar o composto título como um óleo (rendimento 10,43 g, de
25 2'-(trifluorometil)acetofenona, rendimento 66 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,34 - 3,46 (1H,
m), 3,59 - 3,70 (1H, m), 4,08 - 4,22 (1H, m), 4,32 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,57 -
7,80 (4H, m).

Exemplo de Referência 6

2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

A uma solução (60 ml) de 2-ciano-4-oxo-4-fenilbutanoato de etila (5,0 g) em tetraidrofurano foi soprado cloreto de hidrogênio (28 g) sob esfriamento em gelo, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. Depois, nitrogênio foi soprado para remover o excesso de cloreto de hidrogênio. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 6:1) para dar o composto título como um sólido amarelo claro (rendimento 4,24 g, 79 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,37 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,33 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,20 - 7,60 (5H, m), 8,79 (1H, br).

Exemplo de Referência 7

2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Uma mistura de 2-ciano-4-(2-fluorofenil)-4-oxobutanoato de etila (19,3 g) e solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (100 ml) foram agitadas na temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 10:1 → 3:1) para dar o composto título como um sólido marrom (rendimento 8,76 g, 53 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 - 1,41 (3H, m), 4,33 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,99 - 7,00 (1H, m), 7,09 - 7,26 (3H, m), 7,55 - 7,61 (1H, m), 9,08 (1H, br).

Exemplo de Referência 8

2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

A uma solução de 2-ciano-4-(2-fluorofenil)-3-metil-4-oxobutanoato de metila (31,0 g) em acetato de etila (30 ml) foi adicionada solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (150 ml), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 dias. Água (200 ml) foi

adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado duas vezes com água, e depois lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, secado em sulfato de sódio anidro, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi
 5 recristalizado a partir de acetato de etila para dar o composto título como cristais brancos (rendimento 19,3 g, 58 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,33 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,12 - 7,42 (4H, m), 8,53 (1H, brs).

Exemplo de Referência 9

10 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

A uma solução (50 ml) de 2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (8,5 g) em etanol foi adicionado paládio em carbono a 10 % (50 % contendo água, 0,5 g), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi
 15 filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 9:1 $\rightarrow$ 1:1) para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 4,50 g, 62 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,31 (2H, q, $J =$
 20 7,2 Hz), 6,91 (1H, m), 7,20 - 7,70 (6H, m), 8,77 (1H, br).

Exemplo de Referência 10

5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

A uma solução (80 ml) de 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (8,6 g) em etanol foi adicionado paládio em carbono a
 25 10 % (50 % contendo água, 0,86 g), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente por 36 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em etanol (70 ml), paládio a 10 % em carbono (50 % contendo água, 0,90 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de

hidrogênio na temperatura ambiente por 60 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 10:1 → 5:1) para dar o composto título como um sólido marrom (rendimento 1,37 g, 18 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,67 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,31 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,03 - 7,05 (1H, m), 7,08 - 7,25 (3H, m), 7,49 - 7,50 (1H, m), 7,58 - 7,66 (1H, m), 9,22 (1H, brs).

Exemplo de Referência 11

10 5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

A uma solução de 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (10,2 g) em metanol (200 ml) foi adicionado paládio em carbono a 10 % (50 % contendo água, 1,28 g), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente por 20 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa (100 ml) foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida. A recristalização do resíduo a partir de acetato de etila-hexano deu o composto título como cristais brancos (rendimento 6,70 g, 76 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,40 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,12 - 7,33 (3H, m), 7,42 - 7,49 (2H, m), 8,67 (1H, brs).

25 Exemplo de Referência 12

5-[(2-trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Por uma operação similar como nos Exemplos de Referência 7 e 9 e usando 2-ciano-4-oxo-4-[(2-trifluorometil)fenil] -butanoato de etila, o composto título foi obtido como cristais incolores. Mais especialmente, uma

mistura de 2-ciano-4-[(2-trifluorometil)fenil]-4-oxobutanoato de etila (10,2 g) e solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (100 ml) foram agitadas na temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 10:1 → 3:1) para dar 2-cloro-5-[(2-trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etila como um sólido marrom (rendimento 6,37 g, 59 %). Este foi dissolvido em etanol (120 ml), paládio a 10 % em carbono (50 % contendo água, 0,5 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 9:1 → 1:1) para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 2,89 g, 51 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,81 (1H, s), 7,42 - 7,61 (5H, m), 8,69 (1H, br).

Exemplo de Referência 13

(5-fenil-1H-pirrol-3-il)metanol

Uma solução (100 ml) de 5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (2,16 g) em tetraidrofurano foi esfriada até -78° C, e uma solução 1,5 mol/L (24 ml) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno foi adicionada às gotas em 10 minutos. A mistura foi agitada ainda a -78° C por 1 hora, água (2 ml) foi adicionada às gotas em 2 minutos, e a mistura foi agitada ainda na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada usando celite e sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título como um pó vermelho claro (rendimento 1,51 g, 87 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 4,34 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,60 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,45 - 6,46 (1H, m), 6,74 (1H, br), 7,11 - 7,15 (1H, m), 7,31 - 7,35 (2H, m), 7,57 - 7,59 (2H, m), 11,05 (1H, s).

Exemplo de Referência 14

[5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]metanol

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 13 e usando 5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (1,63 g) e uma solução (15 ml) de 1,5 mol/L de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno, o composto título foi obtido como cristais brancos (rendimento 1,18 g, 82 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,30 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,25 (3H, s), 4,61 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,10 - 7,28 (3H, m), 7,44 - 7,50 (1H, m), 8,40 (1H, brs).

Exemplo de Referência 15

5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução (45 ml) de (5-fenil-1H-pirrol-3-il)metanol (1,51 g) em acetonitrila foram adicionados perrutenato de tetra-*n*-propilamônio (0,46 g), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (2,36 g) e pó de peneiras moleculares 4Å (4,5 g), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 $\rightarrow$ 1:1) para dar o composto título como um pó amarelo claro (rendimento 0,92 g, 62 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,95 (1H, m), 7,29 - 7,32 (1H, m), 7,40 - 7,44 (2H, m), 7,50 - 7,52 (3H, m), 9,02 (1H, br), 9,84 (1H, s).

Exemplo de Referência 16

5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 15 e usando [5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]metanol (1,17 g), perrutenato de tetra-*n*-propilamônio (101 mg), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (1,01 g) e pó de peneiras moleculares 4Å (572 mg), o composto título foi obtido como cristais rosa claro (rendimento 0,67 g, 58 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,45 (3H, s), 7,14 - 7,36 (3H, m), 7,44 - 7,50 (2H, m), 8,82 (1H, brs), 9,92 (1H, s).

Exemplo de Referência 17

5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

5 Uma solução (220 ml) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (11,6 g) em tetraidrofurano foi esfriada até -78°C , e uma solução 1,5 mol/L (100 ml) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno foi adicionada às gotas em 10 minutos. A mistura foi agitada a -78°C por 1 hora e água (10 ml) foi adicionada às gotas em 2 minutos. A mistura foi deixada
10 aquecer até a temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada pela adição de celite e sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo claro (rendimento 8,3 g). A uma solução (220 ml) do óleo amarelo claro obtido (8,30 g) em acetonitrila foram adicionados perrutenato de tetra-n-propilamônio (1,75 g), N-metilmorfolina N-óxido (13,5 g) e pó de peneiras moleculares 4Å (5 g), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 7:3 $\rightarrow$ 1:1) para
15 dar o composto título como cristais amarelos (rendimento 5,6 g, 60 %).
20

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,07 - 7,28 (4H, m), 7,52 - 7,54 (1H, m), 7,61 - 7,67 (1H, m), 9,49 (1H, brs), 9,86 (1H, s).

Exemplo de Referência 18

5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldeído

25 Uma solução (28 ml) de 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (1,38 g) em tetraidrofurano foi esfriada até -78°C , e uma solução 1,5 mol/L (13 ml) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno foi adicionada às gotas em 10 minutos. A mistura foi agitada ainda a -78°C por 1 hora, e água (3 ml) foi adicionada às gotas em 2 minutos. A mistura foi

deixada aquecer até a temperatura ambiente e a mistura foi agitada ainda por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada pela adição de celite e sulfato de magnésio anidro, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo claro (rendimento 1,14 g). O óleo obtido (1,14 g) foi dissolvido em acetonitrila (50 ml), e perrutenato de tetra-n-propilamônio (0,26 g), N-metil-morfolina N-óxido (1,32 g) e pó de peneiras moleculares 4Å (5 g) foram adicionados a esta solução. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 → 1:1) para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 0,71 g, 61 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,79 - 6,81 (1H, m), 7,46 - 7,78 (5H, m), 9,13 (1H, br), 9,82 (1H, s).

Exemplo de Referência 19

1H-pirrol-3-carboxilato de metila

A uma suspensão de terc-butóxido de potássio (17,9 g) em tetraidrofurano (200 ml) foi adicionada às gotas uma solução de isocianeto de p-toluenossulfonilmetila (25,2 g) e acrilato de metila (11,8 ml) em tetraidrofurano (200 ml) em 30 minutos. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1) para dar o composto título como um sólido branco (rendimento 6,56 g, 41 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,82 (3H, s), 6,15 (1H, m), 6,75 (1H, m), 7,43 (1H, m), 8,50 (1H, brs).

Exemplo de Referência 20

4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 19 e usando isocianeto de p-toluenossulfonilmetila (94,6 g), crotonato de metila (48,5 g) e terc-butóxido de potássio (76,7 g), o composto título foi obtido como um sólido amarelo claro (rendimento 16,8 g, 25 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,29 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,53 - 6,54 (1H, m), 7,36 - 7,38 (1H, m), 8,25 (1H, brs).

Exemplo de Referência 21

10 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Acetato de vinila (13,4 g) foi adicionado às gotas em 2 horas ao bromo (25 g) sob esfriamento em gelo com agitação. A mistura de reação foi agitada ainda na mesma temperatura por 1 hora. 3-oxobutanoato de etila (18,5 g) foi adicionado, e solução aquosa a 25 % de amônia (44 ml) foi adicionada às gotas em 1 hora. A mistura de reação foi agitada ainda na temperatura ambiente por 30 minutos, água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 $\rightarrow$ 3:1) e recristalização a partir de hexano para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 7,56 g, 35 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,32 - 1,37 (3H, m), 2,53 (3H, s), 4,24 - 4,31 (2H, m), 6,55 - 6,58 (2H, m), 8,13 (1H, br).

Exemplo de Referência 22

25 5-bromo-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

Uma solução (30 ml) de 1H-pirrol-3-carboxilato de metila (3,06 g) em tetraidrofurano foi esfriada até -78°C , N-bromo-succinimida (4,38 g) e depois piridina (3 gotas) foram adicionados, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 1 hora. Água foi adicionada à mistura de reação, e

a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: 5 hexano-acetato de etila = 5:1) para dar o composto título como um sólido amarelo claro (rendimento 3,08 g, 62 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,81 (3H, s), 6,58 (1H, m), 7,36 (1H, m), 8,60 (1H, brs).

Exemplo de Referência 23

10 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 22 e usando 4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (1,0 g) e N-bromossuccinimida (1,28 g), o composto título foi obtido como um sólido amarelo claro (rendimento 489 mg, 31 %).

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,37 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,40 (1H, brs).

Exemplo de Referência 24

5-bromo-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

20 A uma solução de 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (1,53 g) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionada N-Bromossuccinimida (1,78 g) a -78°C , e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Água e éter dietílico foram adicionados para extrair a mistura de reação. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida a 5°C ou abaixo. O 25 resíduo foi lavado com hexano para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 2,26 g, 97 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,30 - 1,35 (3H, m), 2,51 (3H, s), 4,22 - 4,29 (2H, m), 6,50 (1H, s), 8,01 (1H, br).

Exemplo de Referência 25

Ácido 2-hidróxi-5-pirimidinossulfônico

Ácido sulfúrico fumegante (contendo 25 % de dióxido de enxofre, 100 ml) foi esfriado até 0° C, e 2-aminopirimidina (25 g) foi gradualmente adicionada em 1 hora. A mistura foi aquecida até 180° C e agitada por 40 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi vertida em gelo (1 kg). O precipitado foi coletado pela filtração e recristalização a partir de água para dar o composto título (rendimento 25,6 g, 55 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 6,20 - 7,20 (2H, m), 8,71 (2H, s).

Exemplo de Referência 26

Cloreto de 2-cloro-5-pirimidinossulfonila

Uma mistura de ácido 2-hidróxi-5-pirimidinossulfônico (12,8 g) e pentacloreto de fósforo (37,8 g) foi agitada a 180° C por 4 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, tolueno (200 ml) foi adicionado, e o material insolúvel foi separado por filtração. O filtrado foi lavado com água gelada, secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi repousado em um congelador por um dia para dar o composto título como um sólido amarelo claro (rendimento 14,8 g, 96 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,19 (2H, s).

Exemplo de Referência 27

6-cloropiridazine-3-tiol

A uma suspensão (88 ml) de hidrogeno sulfeto de sódio (3,78 g) em etanol foi adicionada 3,6-dicloropiridazina (5,0 g), e a mistura foi refluxada por 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e água (12,5 ml) foi adicionada. A mistura foi ajustada a cerca de pH 9 com solução 2 mol/L de hidróxido de sódio, e o precipitado foi separado por filtração. O filtrado foi ajustado a cerca de pH 2 com 6 mol/L de ácido clorídrico e o precipitado foi coletado pela filtração para dar o composto título como um

sólido amarelo (rendimento 4,74 g, 96 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,99 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 9,6$ Hz).

Exemplo de Referência 28

5 Fluoreto de 6-cloropiridazina-3-sulfonila

A uma mistura esfriada até -20°C de metanol (10 ml) e água (10 ml) foram adicionados hidrogeno fluoreto de potássio (16 g) e 6-cloropiridazina-3-tiol (2,37 g). Depois de agitar na mesma temperatura por 20 minutos, cloro foi soprado por 30 minutos. Água gelada (20 ml) foi
 10 adicionada e o precipitado foi coletado pela filtração. O precipitado foi extraído com acetato de etila e água. O extrato foi lavado com salmoura saturada, e secado em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para permitir a cristalização, e os cristais foram lavados com hexano para dar o composto título como um sólido cinza (rendimento
 15 1,68 g, 53 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,86 - 7,89 (1H, m), 8,17 - 8,19 (1H, m).

Exemplo de Referência 29

Cloridreto de cloreto de piridin-3-ilsulfonila

Uma mistura de ácido 3-piridinossulfônico (50,0 g),
 20 pentacloreto de fósforo (80,0 g) e oxicloreto de fósforo (100 ml) foi agitada a 120°C por 8 horas. Sob uma atmosfera de nitrogênio, a mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, e clorofórmio (desidratado, 330 ml) foi adicionado. Cloreto de hidrogênio foi soprado, e os cristais precipitados foram coletados pela filtração e lavados com clorofórmio (desidratado) para
 25 dar o composto título como um sólido branco (rendimento 54,7 g, 81 %).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,03 - 8,07 (1H, m), 8,68 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,87 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 9,01 (1H, s).

Exemplo de Referência 30

6-metóxi piridin-3-ilsulfonila cloreto

5-Amino-2-metóxipiridina (1,24 g) foi dissolvida em ácido acético (8,3 ml), e a mistura foi agitada sob esfriamento em gelo. Ácido clorídrico concentrado (8,3 ml) foi adicionado, e uma solução aquosa (5 ml) nitrito de sódio (689 mg) foi adicionada às gotas em 15 minutos enquanto se mantém a temperatura interna em não mais alto do que 10° C. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos, e gradualmente adicionada a 5° C a uma mistura de cloreto cuproso (280 mg) e ácido acético (17 ml) saturado antecipadamente com gás de dióxido de enxofre. A mistura foi deixada aquecer gradualmente até a temperatura ambiente até que a geração de gás cessou. A mistura de reação foi concentrada a cerca de 5 ml sob pressão reduzida, e o precipitado foi coletado pela filtração para dar o composto título (rendimento 1,0 g, 51 %) como cristais brutos. Este composto foi usado para a reação seguinte sem purificação.

Exemplo de Referência 31

15 Cloreto de 6-cloropiridin-3-ilsulfonila

Sob esfriamento em gelo, cloreto de tienila (12 ml) foi adicionado às gotas em 1 hora à água (70 ml) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas para dar uma solução contendo dióxido de enxofre. Separadamente, sob esfriamento em gelo, 5-amino-2-cloropiridina (5,0 g) foi adicionada ao ácido clorídrico concentrado (40 ml) e a mistura foi agitada. Uma solução aquosa (12,5 ml) de nitrito de sódio (2,88 g) foi adicionada às gotas enquanto se mantém a temperatura interna em não mais alto do que 5° C, e a mistura foi agitada ainda por 15 minutos. A mistura de reação foi gradualmente adicionada a 5° C à solução contendo dióxido de enxofre mencionado acima adicionada com cloreto cuproso (70 mg). Sob esfriamento em gelo, a mistura foi agitada ainda por 30 minutos. O precipitado foi coletado pela filtração, e lavado com água e etanol para dar o composto título (rendimento 4,79 g, 58 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,60 - 7,63 (1H, m), 8,24 - 8,27 (1H, m),

9,03 - 9,04 (1H, m).

Exemplo de Referência 32

cloreto de 2 -cloro-3-piridinossulfonila

Sob esfriamento em gelo, cloreto de tienila (24 ml) foi
5 adicionado às gotas em 1 hora à água (140 ml) e a mistura foi agitada na
temperatura ambiente por 12 horas para dar uma solução contendo dióxido de
enxofre. Separadamente, sob esfriamento em gelo, 3-amino-2-cloropiridina
(10 g) foi adicionada ao ácido clorídrico concentrado (80 ml) e a mistura foi
agitada. Uma solução aquosa (25 ml) de nitrito de sódio (5,75 g) foi
10 adicionada às gotas enquanto se mantém a temperatura interna em não mais
alto do que 5° C, e a mistura foi agitada ainda por 15 minutos. A mistura de
reação foi gradualmente adicionada a 5° C à solução contendo dióxido de
enxofre mencionado acima adicionada com cloreto cuproso (140 mg). Sob
esfriamento em gelo, a mistura foi agitada ainda por 30 minutos, e o
15 precipitado foi coletado pela filtração e lavado com água e etanol para dar o
composto título (rendimento 6,99 g, 42 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,54 - 7,56 (1H, m), 8,46 - 8,48 (1H, m),
8,71 - 8,73 (1H, m).

Exemplo de Referência 33

20 6-cloro-5-metilpiridino-3-amina

Ferro reduzido (793 mg) foi adicionado a uma solução aquosa
(25 ml) cloreto de amônio (1,27 g), e a mistura foi agitada na temperatura
ambiente por 5 minutos. Uma solução (10 ml) de 2-cloro-3-metil-5-
nitropiridina (816 mg) em metanol foi adicionada às gotas em 10 minutos. A
25 mistura de reação foi agitada a 40° C por 20 minutos e a 50° C por 1,5 hora e
refluxada ainda por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e
celite foi lavada com metanol. A maior parte do metanol foi removido pela
concentração sob pressão reduzida, e a solução de hidrogeno carbonato de
sódio saturada aquosa foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de

etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 7:3) para dar o composto título como um sólido

5 (rendimento 280 mg, 42 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,62 (2H, br), 6,88 - 6,89 (1H, m), 7,70 - 7,71 (1H, m).

Exemplo de Referência 34

Cloreto de 6-cloro-5-metilpiridino-3-sulfonila

10 Sob esfriamento em gelo, cloreto de tienila (0,6 ml) foi adicionado às gotas em 30 minutos à água (3,4 ml). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas para dar uma solução contendo dióxido de enxofre. Separadamente, sob esfriamento em gelo, 6-cloro-5-metilpiridino-3-amina (278 mg) foi adicionada ao ácido clorídrico concentrado (6 ml) e a

15 mistura foi agitada. Uma solução aquosa (2 ml) de nitrito de sódio (148 mg) foi adicionada às gotas enquanto se mantém a temperatura interna em não mais alto do que 5° C, e a mistura foi agitada ainda por 15 minutos. A mistura de reação foi gradualmente adicionada a 5° C à solução contendo dióxido de enxofre mencionado acima adicionada com cloreto cuproso (5 mg). Sob

20 esfriamento em gelo, a mistura foi agitada ainda por 30 minutos, e o precipitado foi coletado pela filtração e lavado com água para dar o composto título como um sólido amarelo claro (rendimento 271 mg, 62 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,54 (3H, s), 8,15 (1H, s), 8,86 (1H, s).

Exemplo de Referência 35

25 Cloreto de 2-piridinossulfonila

Sob esfriamento em gelo, 2-mercaptopiridina (2,0 g) foi adicionada ao ácido sulfúrico (50 ml) e a mistura foi agitada. Solução de hipocloreto de sódio (teor de cloro 5 %, 126 ml) foi adicionada às gotas em 1,5 hora, e a mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 30 minutos.

A mistura de reação foi diluída com água (100 ml), e extraída com diclorometano. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 2,45 g, 77 %).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,69 - 7,71 (1H, m), 8,06 - 8,14 (2H, m), 8,83 - 8,85 (1H, m).

Exemplo de Referência 36

1-[(2-cloro-5-pirimidino)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (1,60 g) foi dissolvida
10 em tetraidrofurano (50 ml), hidreto de sódio (60 % em óleo, 446 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. 15-Crown-5 (2,24 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 15 minutos. Cloreto de 2-cloro-5-pirimidinossulfonila (2,06 g) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente
15 por 1 hora. Água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-
acetato de etila = 19:1 $\rightarrow$ 7:3) para dar o composto título como um óleo
20 amarelo (rendimento 2,03 g, 70 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,35 - 1,39 (3H, m), 4,30 - 4,37 (2H, m), 6,64 (1H, s), 7,22 - 7,26 (2H, m), 7,37 - 7,51 (3H, m), 8,04 (1H, s), 8,37 (2H, s).

Exemplo de Referência 37

25 1-[(2-metil-5-pirimidino)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Sob uma atmosfera de nitrogênio, tetracis(trifenilfosfino)paládio (87 mg) e solução 2 mol/L de trimetilalumínio-hexano (1,5 ml) foram adicionados a uma solução de 1-[(2-cloro-5-pirimidino)-sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (588 mg) em tetraidro-furano (20 ml)

com agitação. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos e a solução 2 mol/L de trimetilalumínio-hexano (1 ml) foi adicionada. Depois de agitar na mesma temperatura por 20 minutos, água gelada (100 ml) e cloreto de amônio (2,0 g) foram adicionados, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 350 mg, 63 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,34 - 1,39 (3H, m), 2,77 (3H, s), 4,29 - 4,36 (2H, m), 6,61 (1H, s), 7,21 - 7,26 (2H, m), 7,37 - 7,49 (3H, m), 8,06 (1H, s), 8,41 (2H, s).

Exemplo de Referência 38

1-[(2-amino-5-pirimidino)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Solução 7 mol/L de amônia-metanol (1,0 ml) foi adicionada a uma solução de 1-[(2-cloro-5-pirimidino)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (392 mg) em tetraidrofurano (10 ml) com agitação. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos, a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 373 mg, cerca de 100 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,34 - 1,39 (3H, m), 4,28 - 4,36 (2H, m), 5,60 (2H, br), 6,59 (1H, s), 7,26 - 7,46 (5H, m), 8,02 - 8,03 (3H, m).

Exemplo de Referência 39

1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Uma mistura de 1-[(2-amino-5-pirimidino)sulfonil]-5-fenil-

1H-pirrol-3-carboxilato de etila (373 mg), 2-bromo-1,1-dietoxietano (394 mg) e ácido acético (20 ml) foi agitada em um aparelho de reação de microonda a 130° C por 30 minutos. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → acetato de etila) para dar o composto título como um sólido marrom (rendimento 157 mg, 40 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,35 - 1,40 (3H, m), 4,30 - 4,37 (2H, m), 6,61 (1H, s), 7,17 - 7,49 (2H, m), 7,26 - 7,49 (4H, m), 7,94 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,38 (1H, s).

Exemplo de Referência 40

5-fenil-1-(piridazin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (1,06 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml), hidreto de sódio (60 % em óleo, 300 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. 15-Crown-5 (1,52 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 15 minutos. Fluoreto de 6-cloropiridazina-3-sulfonila (1,28 g) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. Hidrozina (1,60 g) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. A solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml), dióxido de manganês (75 % produto quimicamente tratado, 5,0 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. A mistura de reação foi filtrada

através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o composto título (rendimento 613 mg, rendimento 24 % (contendo impureza)).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,34 - 1,39 (3H, m), 4,29 - 4,36 (2H, m), 6,61 (1H, s), 7,11 - 7,22 (2H, m), 7,24 - 7,51 (5H, m), 8,20 (1H, s), 9,28 - 9,30 (1H, s).

Exemplo de Referência 41

10 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

Hidreto de sódio (60 % em óleo, 1,1 g) foi lavado com hexano, e colocado em suspensão em N,N-dimetilformamida (50 ml). Uma solução (10 ml) de 5-bromo-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (5,0 g) em N,N-dimetilformamida foi adicionada à suspensão a 0° C. Depois de agitar a 0° C por 30 minutos, uma solução de cloreto de benzeno-sulfonila (3,3 ml) em N,N-dimetilformamida (5 ml) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. Água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 5:1) para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 8,5 g, 99 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,83 (3H, s), 6,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,55 - 7,60 (2H, m), 7,67 - 7,72 (1H, m), 7,96 - 7,99 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Exemplo de Referência 42

5-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

Hidreto de sódio (60 % em óleo, 202 mg) foi lavado com

hexano e colocado em suspensão em N,N-dimetilformamida (10 ml). Uma solução (10 ml) de 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (1,0 g) em N,N-dimetilformamida foi adicionada às gotas a -78°C . Depois da conclusão da adição às gotas, a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos e adicionada às gotas a uma solução esfriada em gelo (10 ml) de cloreto de benzenossulfonila (0,71 ml) em N,N-dimetilformamida. Depois da conclusão da adição às gotas, a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etila-hexano para dar o composto título como um sólido marrom (rendimento 1,13 g, 69 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,11 (3H, s), 3,79 (3H, s), 7,45 - 7,70 (3H, m), 7,85 - 7,95 (2H, m), 8,06 (1H, s).

Exemplo de Referência 43

15 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 41 e usando 2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (8,81 g), hidreto de sódio (60 % em óleo, 2,58 g) e cloreto de benzenossulfonila (7,8 ml), o composto título foi obtido como cristais brancos (rendimento 14,3 g, 85 %).

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, $J = 7,2\text{ Hz}$), 2,62 (3H, s), 4,24 (2H, q, $J = 7,2\text{ Hz}$), 6,63 (1H, d, $J = 3,3\text{ Hz}$), 7,30 (1H, d, $J = 3,3\text{ Hz}$), 7,51 - 7,57 (2H, m), 7,62 - 7,68 (1H, m), 7,81 - 7,84 (2H, m).

Exemplo de Referência 44

5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

25 5-bromo-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (2,26 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (100 ml), hidreto de sódio (60 % em óleo, 1,16 g) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. 15-Crown-5 (5,90 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 15 minutos. Cloridreto de cloreto de 3-

piridinossulfonila de (3,13 g) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 7:3) para dar o composto título como um óleo amarelo (rendimento 2,31 g, 64 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,24 - 1,34 (3H, m), 2,94 (3H, s), 4,23 - 4,30 (2H, m), 6,69 (1H, s), 7,51 - 7,55 (1H, m), 8,17 - 8,21 (1H, m), 8,88 - 8,91 (1H, m), 9,14 (1H, m).

Exemplo de Referência 45

2-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Uma suspensão de 5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (2,26 g), ácido fenilborônico (1,54 g), dicloro[bis(trifenilfosfino)]paládio (211 mg) e carbonato de sódio (1,91 g) em 1,2-dimetóxietano (20 ml)-água (10 ml) foi agitada a 80° C por 40 minutos. Depois de esfriar, a mistura de reação foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi separada do filtrado, lavada com água e salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 9:1 → 6:4) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 2,39 g, cerca de 100 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30 - 1,34 (3H, m), 2,92 (3H, s), 4,23 - 4,30 (2H, m), 6,59 (1H, s), 7,23 - 7,39 (4H, m), 7,50 - 7,68 (2H, m), 8,22 - 8,25 (1H, m), 8,61 - 8,62 (1H, m), 8,75 - 8,77 (1H, m).

Exemplo de Referência 46

[5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol

Uma solução (80 ml) de 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (7,1 g) em tetraidrofurano foi esfriada até -78° C, uma solução 1,5 mol/L (42 ml) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno foi adicionada às gotas em 30 minutos e a mistura foi agitada ainda a -78° C por 1 hora. 1 mol/L de ácido clorídrico (20 ml) foi adicionado à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título como um óleo marrom (rendimento 7,1 g, cerca de 100 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,62 (1H, brs), 4,51 (2H, s), 6,33 - 6,34 (1H, m), 7,44 - 7,45 (1H, m), 7,51 - 7,57 (2H, m), 7,62 - 7,68 (1H, m), 7,93 - 7,97 (2H, m).

Exemplo de Referência 47

[2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 13 e usando 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (8,05 g) e solução 1,5 mol/L de hidreto de diisobutilalumínio tolueno (55 ml), o composto título foi obtido como cristais brancos (rendimento 6,61 g, 96 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,37 (1H, brs), 2,29 (3H, s), 4,42 (2H, brs), 6,29 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,49 - 7,55 (2H, m), 7,58 - 7,64 (1H, m), 7,78 - 7,81 (2H, m).

Exemplo de Referência 48

5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução (80 ml) de [5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol (7,1 g) em acetonitrila foram adicionados perrutenato de tetra-n-propilamônio (0,63 g), N-metilmorfolina N-óxido hidrato (4,2 g) e pó de peneiras moleculares 4Å (3,5 g), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi

concentrado sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1) para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 4,6 g, 71 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,73 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,57 - 7,63 (2H, m), 7,70 - 7,75 (1H, m), 7,98 - 8,02 (2H, m), 8,10 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 9,77 (1H, s).

10 Exemplo de Referência 49

5-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação similar como no Exemplo de Referência 17 e usando 5-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato metila, o composto título foi obtido como um sólido incolor (1,78 g, 54 %).

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,14 (3H, s), 7,50 - 7,62 (3H, m), 7,91 - 7,96 (2H, m), 8,04 (1H, s), 9,77 (1H, s).

Exemplo de Referência 50

4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

20 Uma suspensão de 5-bromo-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (1,78 g), ácido fenilborônico (1,37 g), dicloro[bis(trifenilfosfino)]paládio (0,19 g) e carbonato de sódio (1,72 g) em 1,2-dimetóxietano (30 ml)-água (10 ml) foi agitada a 100° C por 1 hora. Solução 8 mol/L de hidróxido de sódio aquoso (15 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada a 90° C por 3 horas. Depois de esfriar, a mistura foi
25 extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 9:1 $\rightarrow$ 1:1), e o sólido obtido foi lavado com hexano para dar o composto título como um sólido amarelo claro (rendimento 815

mg, 69 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 7,34 - 7,48 (6H, m), 8,58 (1H, br), 9,91 (1H, s).

Exemplo de Referência 51

5 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma mistura de [2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanol (6,35 g), sulfóxido de dimetila (50 ml) e trietilamina (25 ml) foi adicionado complexo de trióxido de enxofre $\square$ piridina (4,57 g), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas. A solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 2:1) para dar um composto título branco (rendimento 5,27 g, 84 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,62 (3H, s), 6,65 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,55 - 7,61 (2H, m), 7,66 - 7,71 (1H, m), 7,85 - 7,88 (2H, m), 9,89 (1H, s).

20 Exemplo de Referência 52

2-metil-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução de 2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (4,59 g) em tetraidrofurano (20 ml) e metanol (5 ml) foi adicionada solução 8 mol/L de hidróxido de sódio aquoso (2,5 ml) a 0°C , e a mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela

cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 2:1) para dar o composto título como um sólido branco (rendimento 1,06 g, 54 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,56 (3H, s), 6,58 - 6,59 (1H, m), 6,65 - 6,67 (1H, m), 8,52 (1H, brs), 9,89 (1H, s).

Exemplo de Referência 53

2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação similar como no Exemplo de Referência 44 e usando 2-metil-1H-pirrol-3-carbaldeído (1,10 g), hidreto de sódio (60 % em óleo, 1,20 g), 15-crown-5 (6,0 ml) e cloridreto de cloreto de piridin-3-ilsulfonila de (3,22 g), o composto título foi obtido como cristais brancos (rendimento 1,10 g, 44 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,66 (3H, s), 6,68 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,51 - 7,55 (1H, m), 8,09 - 8,13 (1H, m), 8,89 - 8,91 (1H, m), 9,10 - 9,11 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Exemplo de Referência 54

5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução de 2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (974 mg) em N,N-dimetilformamida (10 ml) foi adicionada N-Bromossuccinimida (1,17 g) a 0° C, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 2:1) para dar o composto título como cristais brancos (rendimento 675 mg, 53 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,89 (3H, s), 6,18 (1H, s), 7,53 - 7,57 (1H, m), 8,21 - 8,26 (1H, m), 8,91 - 8,93 (1H, m), 9,17-9,18 (1H, m), 9,92

(1H, s).

Exemplo de Referência 55

5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Sob uma atmosfera de argônio, 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (342 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (20 ml) e hidreto de sódio (60 % em óleo, 240 mg) foi adicionado enquanto agitado na temperatura ambiente. Depois de agitar na mesma temperatura por 15 minutos, 15-crown-5 (1,21 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 15 minutos. Cloridreto de cloreto de Piridin-3-ilsulfonila (642 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o composto título como um sólido marrom (rendimento 470 mg, 75 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,60 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,15 - 7,19 (2H, m), 7,25 - 7,37 (3H, m), 7,42 - 7,48 (1H, m), 7,53 - 7,57 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,49 - 8,50 (1H, m), 8,74 - 8,76 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Exemplo de Referência 56

1-[(6-metóxipiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

Sob uma atmosfera de argônio, 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (171 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (20 ml), e hidreto de sódio (60 % em óleo, 200 mg) foi adicionado na temperatura ambiente embora agitado. Depois de agitar na mesma temperatura por 15 minutos, 15-crown-5 (1,01 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 15 minutos. Cloreto de 6-metoxipiridin-3-ilsulfonila (623 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 1

hora. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o composto título como um óleo (rendimento 59 mg, 17 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,95 (3H, s), 6,59 - 6,62 (2H, m), 7,19 - 7,44 (6H, m), 8,08 - 8,10 (2H, m), 9,88 (1H, s).

Exemplo de Referência 57

1-(6-cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

Sob uma atmosfera de argônio, 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (514 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (15 ml), e hidreto de sódio (60 % em óleo, 180 mg) foi adicionado na temperatura ambiente embora agitado. Depois de agitar na mesma temperatura por 15 minutos, 15-crown-5 (0,90 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 15 minutos. Cloreto de 6-cloropiridin-3-ilsulfonila (827 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 1 hora. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 7:3) para dar o composto título como um óleo (rendimento 762 mg, 73 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,62 (1H, s), 7,19 - 7,49 (7H, m), 8,09 (1H, s), 8,24 - 8,26 (1H, m), 8,90 (1H, s).

Exemplo de Referência 58

1-(2-cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação sob condições similares como no Exemplo de Referência 55 e usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (514 mg), hidreto de sódio (60 % em óleo, 180 mg), 15-crown-5 (0,90 ml) e cloreto 2-cloro-3-piridinossulfonila (716 mg), o composto título foi obtido como forma amorfa (rendimento 716 mg, 69 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,64 (1H, s), 6,70 - 6,90 (1H, m), 7,05 - 7,08 (2H, m), 7,15 - 7,18 (2H, m), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,55 - 7,59 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,44 - 8,46 (1H, m), 9,94 (1H, s).

Exemplo de Referência 59

10 1-(2-cloropirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação sob condições similares como no Exemplo de Referência 55 e usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (342 mg), hidreto de sódio (60 % em óleo, 120 mg), 15-crown-5 (0,60 ml) e cloreto de 2-cloro-5-pirimidinossulfonila (554 mg), o composto título foi obtido como um sólido amarelo (rendimento 390 mg, 56 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,68 (1H, s), 7,22 - 7,26 (2H, m), 7,39 - 7,52 (3H, m), 8,09 (1H, s), 8,35 (2H, s), 9,91 (1H, s).

Exemplo de Referência 60

1-[(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

20 Por uma reação sob condições similares como no Exemplo de Referência 55 e usando 5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (171 mg), hidreto de sódio (60 % em óleo, 60 mg), 15-crown-5 (0,30 ml) e cloreto de 6-cloro-5-metilpiridino-3-sulfonila (270 mg), o composto título foi obtido como um sólido (rendimento 244 mg, 68 %).

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,27 (3H, s), 6,62 (1H, s), 7,20 - 7,26 (3H, m), 7,35 - 7,49 (3H, m), 8,09 (1H, s), 8,13 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Exemplo de Referência 61

2-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Uma solução (15 ml) de 2-metil-5-fenil-1-(piridin-3-

ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (980 mg) em tetraidrofurano foi esfriada até -78° C, uma solução 1,5 mol/L (5,3 ml) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno foi adicionada às gotas em 10 minutos, e a mistura foi aquecida até 0° C em 2 horas. Água (100 ml) e acetato de etila (20 ml) foram adicionados, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e a camada orgânica foi coletada, lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em solução de acetonitrila (25 ml), perrutenato de tetra-n-propilamônio (93 mg), N-metilmorfolina N-óxido hidrato (466 mg) e pó de peneiras moleculares 4Å (500 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e acetato de etila (30 ml) foi adicionado ao resíduo. A mistura foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o composto título como um óleo amarelo (rendimento 235 mg, 27 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,93 (3H, s), 6,51 (1H, s), 7,18 - 7,42 (6H, m), 7,59 - 7,64 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,77 - 8,79 (1H, m), 10,03 (1H, s).

Exemplo de Referência 62

1-[(2-metil-5-pirimidino)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

Sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução de 1-[(2-metil-5-pirimidino)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (280 mg) em tetraidrofurano (20 ml) foi esfriada até -78° C, uma solução 1,5 mol/L (3,0 ml) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno foi adicionada enquanto agitada. Depois de agitar na mesma temperatura por 15 minutos, a mistura foi deixada aquecer até -40° C em 30 minutos. Água (50 ml) foi adicionada, e depois de agitar na mesma temperatura por 5 minutos, a mistura foi deixada

aquecer até 0° C em 10 minutos. Acetato de etila (30 ml) foi adicionado, e depois de agitar na mesma temperatura por 15 minutos, a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. Uma mistura como gel foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica
 5 foi separada do filtrado, lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (50 ml), dióxido de manganês (75 % produto quimicamente tratado, 3,0 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de
 10 celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o composto título como um sólido amarelo claro (rendimento 150 mg, 61 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,78 (3H, s), 6,64 (1H, s), 7,21 - 7,26
 15 (2H, m), 7,36 - 7,51 (3H, m), 8,10 (1H, s), 8,40 (2H, s), 9,90 (1H, s).

Exemplo de Referência 63

5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução (96 ml) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (475 mg) em tetraidrofurano foi adicionado hidreto de sódio (60
 20 % em óleo, 503 mg) na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 30 minutos. 15-Crown-5 (2,77 g) foi adicionada às gotas e a mistura foi agitada por 30 minutos. Cloridreto de cloreto piridino-3-sulfonila de (1,35 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada ainda por 3 horas. A mistura de reação foi diluída com salmoura saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila.
 25 O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 7:3 → 2:3) e cristalizado a partir do éter diisopropílico-acetato de etila (4:1) para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 680 mg, 82

%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,68 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,99 - 7,05 (1H, m), 7,16 - 7,19 (2H, m), 7,35 - 7,39 (1H, m), 7,45 - 7,51 (1H, m), 7,69 - 7,73 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,58 - 8,59 (1H, m), 8,81 - 8,83 (1H, m), 9,91 (1H, s).

Exemplo de Referência 64

1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução (36 ml) de 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldeído (240 mg) em tetraidrofurano foi adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo, 201 mg) na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 30 minutos. 15-Crown-5 (1,11 g) foi adicionada às gotas e a mistura foi agitada por 30 minutos. Cloridreto de cloreto de piridino-3-sulfonila (537 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada ainda por 3 horas. A mistura de reação foi diluída com salmoura saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 → 2:3) e cristalizado a partir do éter diisopropílico para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 380 mg, cerca de 100 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,34 - 7,38 (1H, m), 7,44 - 7,48 (1H, m), 7,61 - 7,69 (4H, m), 8,16 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,81 (1H, m), 9,91 (1H, s).

Exemplo de Referência 65

4-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

4-Metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (185 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), hidreto de sódio (60 % em óleo, 60 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. 15-Crown-5 (0,30 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada ainda na

mesma temperatura por 15 minutos. Cloridreto de cloreto de 3-piridinossulfonila (231 mg) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. Água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (elúente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 172 mg, 53 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,03 (3H, s), 7,01 - 7,04 (2H, m), 7,26 - 7,55 (5H, m), 8,07 (1H, s), 8,47 (1H, m), 8,75 - 8,78 (1H, m), 9,97 (1H, s).

Exemplo de Referência 66

4-metil-5-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação sob condições similares como no Exemplo de Referência 65 e usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (185 mg), hidreto de sódio (60 % em óleo, 60 mg), 15-crown-5 (0,30 ml) e cloreto de 2-piridinossulfonila (231 mg) ao invés de cloridreto de cloreto de 3-piridinossulfonila, o composto título foi obtido como forma amorfa (rendimento 262 mg, 80 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,03 (3H, s), 6,92 - 6,95 (2H, m), 7,21 - 7,49 (5H, m), 7,65 - 7,69 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,64 - 8,65 (1H, m), 9,98 (1H, s).

Exemplo de Referência 67

1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação sob condições similares como no Exemplo de Referência 65 e usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (185 mg), hidreto de sódio (60 % em óleo, 60 mg), 15-crown-5 (0,30 ml) e cloreto de (1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonila (253 mg), o composto título foi obtido como um sólido incolor (rendimento 294 mg, 86 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,05 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,40 (3H, s), 6,48 (1H, s), 7,11 - 7,14 (2H, m), 7,26 - 7,41 (3H, m), 8,08 (1H, s), 9,93 (1H, s).

Exemplo de Referência 68

- 5 1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação sob condições similares como no Exemplo de Referência 65 e usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (185 mg), hidreto de sódio (60 % em óleo, 60 mg), 15-crown-5 (0,30 ml) e cloreto de (5-
10 cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonila (298 mg), o composto título foi obtido como um óleo (rendimento 379 mg, cerca de 100 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,74 (3H, s), 2,04 (3H, s), 3,69 (3H, s), 7,04 - 7,07 (2H, m), 7,28 - 7,38 (3H, m), 8,09 (1H, s), 9,96 (1H, s).

Exemplo de Referência 69

- 15 1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação sob condições similares como no Exemplo de Referência 65 e usando 4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (185 mg), hidreto de sódio (60 % em óleo, 60 mg), 15-crown-5 (0,30 ml) e cloreto de
20 (2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonila (275 mg), o composto título foi obtido como um óleo (rendimento 27,8 mg, 8 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,05 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,59 (3H, s), 7,07 - 7,10 (2H, m), 7,31 - 7,40 (3H, m), 8,02 (1H, s), 9,96 (1H, s).

Exemplo de Referência 70

- 25 5-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 65 e usando 5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldeído (301 mg), hidreto de sódio (60 % em óleo, 179 mg), 15-crown-5 (0,88 ml) e cloridreto de cloreto de piridin-3-ilsulfonila (476 mg), o composto título foi obtido como

cristais brancos (rendimento 440 mg, 87 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,02 (3H, s), 6,98 - 7,04 (1H, m), 7,13 - 7,24 (2H, m), 7,33 - 7,38 (1H, m), 7,43 - 7,51 (1H, m), 7,65 - 7,69 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,54 - 8,55 (1H, m), 8,80 - 8,82 (1H, m), 9,98 (1H, s).

5 Exemplo de Referência 71

1-[5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A uma solução (60 ml) de 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (3,5 g) em metanol foram adicionados cloreto de metil amônio (7,5 g) e cianoboro-hidreto de sódio (2,4 g), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título como um óleo marrom (rendimento 4,4 g, cerca de 100 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 2,98 (1H, brs), 3,66 (2H, s), 6,35 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,51 - 7,57 (3H, m), 7,61 - 7,68 (1H, m), 7,93 - 7,97 (2H, m).

20 Exemplo de Referência 72

{[5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila

A uma solução de 1-[5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina (4,4 g) em acetato de etila (60 ml) foi adicionado bicarbonato de di-terc-butila (2,8 ml), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 14 horas. A solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e

concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 3,4 g, 73 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,79 (3H, brs), 4,17 (2H, brs), 6,24 (1H, brs), 7,35 (1H, brs), 7,51 - 7,57 (2H, m), 7,62 - 7,68 (1H, m), 7,90 - 7,94 (2H, m).

Exemplo de Referência 73

[(5-bromo-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de terc-butila

{[5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (1,0 g) foi dissolvida em um solvente misto de tetraidrofurano (15 ml) e metanol (5 ml), e solução aquosa 8 mol/L de hidróxido de sódio (1,5 ml) foi adicionada às gotas em não mais do que 10° C. Depois de agitar na mesma temperatura por 4 horas, água foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 9:1 → 4:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 410 mg, 61 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,79 (3H, s), 4,17 (2H, s), 6,09 (1H, brs), 6,64 (1H, brs), 8,07 (1H, br).

Exemplo de Referência 74

{[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila

A uma suspensão (10 ml) de hidreto de sódio (60 % em óleo, 204 mg) em tetraidrofurano foi adicionada uma solução (3 ml) de [(5-bromo-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de terc-butila (410 mg) em N,N-dimetilformamida a 0° C, e 15-crown-5 (938 mg) e cloridreto de cloreto de piridin-3-ilsulfonila (456 mg) foram adicionados na mesma temperatura. Depois de agitar na temperatura ambiente por 2 horas, água foi adicionada à

mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 8:1 → 3:1) para dar o composto título como um pó amarelo claro (rendimento 522 mg, 85 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,80 (3H, brs), 4,18 (2H, brs), 6,28 (1H, brs), 7,35 (1H, brs), 7,48 - 7,52 (1H, m), 8,18 - 8,22 (1H, m), 8,85 - 8,88 (1H, m), 9,12 - 9,13 (1H, m).

Exemplo de Referência 75

{[1-(2-cloro-3-piridinossulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metil-carbamato de terc-butila

1-(2-Cloro-3-piridinossulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (443 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (5 ml), uma solução 2 mol/L (0,74 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de boroidreto de sódio (97 mg) em metanol (2,5 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada e secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml), bicarbonato de di-terc-butila (1,40 g), hidrogeno carbonato de sódio (0,54 g) e água (13 ml) foram adicionados, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada e secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de

sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 3:1) para dar o composto título como um sólido (rendimento 361 mg, 61 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,87 (3H, s), 4,29 (2H, s), 6,30 - 6,32 (1H, m), 6,95 - 7,00 (1H, m), 7,06 - 7,33 (5H, m), 7,51 - 7,56 (2H, m), 8,38 - 8,41 (1H, m).

Exemplo de Referência 76

{[1-(6-cloro-5-metil-3-piridinossulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila

1-[(6-Cloro-5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (244 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (6,8 ml), uma solução 2 mol/L (0,34 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de boroidreto de sódio (51 mg) em metanol (3 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 3 minutos. Bicarbonato de di-terc-butila (654 mg) foi adicionado, e água (5 ml) e hidrogeno carbonato de sódio (420 mg) foram adicionados três minutos mais tarde. A mistura foi agitada ainda na temperatura ambiente por 30 minutos, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 3:1) para dar o composto título como um óleo (rendimento 247 mg, 77 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,28 (3H, s), 2,82 (3H, s), 4,24 - 4,28 (2H, m), 6,15 (1H, s), 7,23 - 7,42 (7H, m), 8,15 (1H, s).

Exemplo de Referência 77

(([1-(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila

1-[(6-Cloropiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-

carbaldeído (1,27 g) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (20 ml), uma solução 2 mol/L (2,1 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de boroidreto de sódio (277 mg) em metanol (10 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada e secada em sulfato de magnésio anidro. Bicarbonato de di-terc-butila (3,99 g) foi adicionado, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml), hidrogeno carbonato de sódio (1,53 g) e água (36 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 3:1) para dar o composto título como um sólido (rendimento 544 mg, 32 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,82 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,16 (1H, s), 7,23 - 7,49 (8H, m), 8,28 (1H, s).

Exemplo de Referência 78

metil({[1-(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)-
carbamato de terc-butila

Sob uma atmosfera de argônio, uma mistura de terc-butila ({[1-(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)metil-carbamato (100 mg), ácido metilborônico (14 mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (25 mg), carbonato de potássio (90 mg) e dioxano (3 ml) foi agitada a 80° C por 24 horas. Ácido metilborônico (14 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (25 mg) foram adicionados, e a mistura foi

agitada a 90° C por 24 horas. Ácido metilborônico (14 mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (25 mg), carbonato de potássio (90 mg) e dioxano (2 ml) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 90° C por 24 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o composto título como um óleo (rendimento 85,8 mg, 36 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,58 (3H, s), 2,81 (3H, s), 4,20 - 4,23 (2H, m), 6,13 (1H, s), 7,07 - 7,10 (1H, m), 7,24 - 7,42 (7H, m), 8,39 (1H, s).

Exemplo de Referência 79

metil{[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}-carbamato de terc-butila

Sob uma atmosfera de argônio, uma suspensão de {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (232 mg), ácido 3-tienilborônico (138 mg), tetracis(trifenil-fosfino)paládio (31,3 mg) e carbonato de sódio (175 mg) em 1,2-dimetoxietano (10 ml) e água (5 ml) foi agitada a 105° C por 1 hora. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 189 mg, 81 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,82 (3H, brs), 4,22 (2H,

brs), 6,17 (1H, brs), 7,04 - 7,06 (1H, m), 7,16 - 7,17 (1H, m), 7,25 - 7,32 (3H, m), 7,57 - 7,61 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,71 - 8,73 (1H, m).

Exemplo de Referência 80

{[5-(4-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil-

5 carbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (4-fluorofenil)borônico (195 mg), tetrakis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (222 mg), o
10 composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 293 mg, 94 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 4,22 (2H, brs), 6,12 (1H, brs), 7,00 - 7,06 (2H, m), 7,18 - 7,31 (4H, m), 7,56 - 7,60 (1H, m), 8,54 - 8,55 (1H, m), 8,73 - 8,75 (1H, m).

15 Exemplo de Referência 81

metil{[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-
carbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-
20 metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (2-metilfenil)borônico (190 mg), tetrakis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (222 mg), o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 210 mg, 68 %). Mais especialmente, uma suspensão de {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido
25 (2-metilfenil)borônico (190 mg), tetrakis-(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (222 mg) em 1,2-dimetoxietano (10 ml) e água (7,5 ml) foi agitada a 105° C por 18 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de

hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 7:1 → 3:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 210 mg, 68 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,92 (3H, s), 2,84 (3H, brs), 4,26 (2H, brs), 6,07 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,87 - 6,89 (1H, m), 7,09 - 7,19 (2H, m), 7,26 - 7,35 (3H, m), 7,58 - 7,62 (1H, m), 8,54 - 8,55 (1H, m), 8,75 - 8,77 (1H, m).

10 Exemplo de Referência 82

{[5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (4-fluoro-2-metilfenil)-borônico (215 mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (222 mg), o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 216 mg, 67 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,92 (3H, s), 2,84 (3H, brs), 4,25 (2H, brs), 6,05 (1H, br), 6,79 - 6,91 (3H, m), 7,30 - 7,35 (2H, m), 7,61 - 7,65 (1H, m), 8,58 - 8,59 (1H, m), 8,77 - 8,79 (1H, m).

Exemplo de Referência 83

metil{[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-carbamato de terc-butila

25 Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (4-metil-3-tienil)borônico (198 mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (222 mg), o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 200 mg,

64 %). Mais especialmente, uma suspensão {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (4-metil-3-tienil)borônico (198 mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (222 mg) em 1,2-dimetoxietano (10 ml) e água (7,5 ml) foi agitada a 105° C por 18 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 6:1 → 3:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 200 mg, 64 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,81 (3H, s), 2,83 (3H, brs), 4,26 (2H, brs), 6,10 (1H, br), 6,90 (1H, br), 7,02 - 7,03 (1H, m), 7,26 - 7,35 (2H, m), 7,61 - 7,65 (1H, m), 8,58 - 8,59 (1H, m), 8,75 - 8,77 (1H, m).

Exemplo de Referência 84

{[5-(3-cianofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (3-cianofenil)borônico (205 mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (222 mg), o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 298 mg, 94 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 4,22 (2H, brs), 6,21 (1H, br), 7,31 - 7,35 (2H, m), 7,46 - 7,69 (6H, m), 8,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,76 - 8,78 (1H, m).

Exemplo de Referência 85

{[5-(2-clorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil-

carbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (2-clorofenil)borônico (218 mg), tetrakis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (222 mg), o composto título foi obtido como um óleo azul claro (rendimento 171 mg, 53 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,84 (3H, brs), 4,26 (2H, brs), 6,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,26 - 7,36 (6H, m), 7,65 - 7,71 (1H, m), 8,58 - 8,59 (1H, m), 8,75 - 8,79 (1H, m).

Exemplo de Referência 86

{[5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (2,4-difluorofenil)-borônico (198 mg), tetrakis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (220 mg), o composto título foi obtido como um óleo incolor (rendimento 113 mg, 50 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 2,84 (3H, brs), 4,30 (2H, brs), 6,49 (1H, br), 6,78 - 6,92 (3H, m), 7,48 - 7,58 (1H, m), 8,78 (1H, br).

Exemplo de Referência 87

{[5-(2,5-difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (2,5-difluorofenil)-borônico (220 mg), tetrakis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (220 mg), o composto título foi obtido como um óleo incolor (rendimento 135 mg, 60 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 2,84 (3H, brs), 4,30 (2H,

brs), 6,56 (1H, br), 6,77 - 6,85 (2H, m), 7,00 - 7,08 (1H, m), 7,20 - 7,26 (1H, m), 8,90 (1H, br).

Exemplo de Referência 88

{[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila

5 Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borônico (243 mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (220 mg), o composto título foi obtido como um óleo incolor (rendimento 127 mg, 10 54 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 2,84 (3H, s), 4,30 (2H, s), 6,55 (1H, br), 6,80 (1H, br), 7,11 - 7,15 (2H, m), 7,46 - 7,52 (1H, m), 8,82 (1H, br).

Exemplo de Referência 89

15 {[5-(2,4-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 44 e usando {[5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (113 mg), hidreto de sódio (60 % em óleo, 51 mg), 15-crown-5 (0,21 20 ml) e cloridreto de cloreto de piridino-3-ilsulfonila (113 mg), o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 110 mg, 68 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,82 (3H, brs), 4,24 (2H, brs), 6,19 (1H, br), 6,77 - 6,92 (2H, m), 7,11 - 7,19 (1H, m), 7,33 - 7,37 (2H, m), 7,68 - 7,72 (1H, m), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77 - 8,79 (1H, m).

25 Exemplo de Referência 90

{[5-(2,5-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 44 e usando {[5-(2,5-difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-

butila (135 mg), hidreto de sódio (60 % em óleo, 60 mg), 15-crown-5 (0,25 ml) e cloridreto de cloreto de piridin-3-ilsulfonila (135 mg), o composto título foi obtido como um óleo incolor (rendimento 105 mg, 54 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 2,82 (3H, s), 4,23 (2H, brs),
5 6,24 (1H, br), 6,89 - 7,13 (4H, m), 7,33 - 7,39 (2H, m), 7,71 - 7,75 (1H, m),
8,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,78 - 8,80 (1H, m).

Exemplo de Referência 91

{[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-
metilcarbamato de terc-butila

10 Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 44
e usando {[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil-carbamato de
terc-butila (127 mg), hidreto de sódio (60 % em óleo, 54 mg), 15-crown-5
(0,22 ml) e cloridreto de cloreto de piridin-3-ilsulfonila (120 mg), o composto
título foi obtido como um óleo incolor (rendimento 103 mg, 57 %).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,81 (3H, s), 4,23 (2H, brs),
6,21 (1H, brs), 7,08 - 7,15 (4H, m), 7,32 - 7,38 (2H, m), 7,69 - 7,73 (1H, m),
8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77 - 8,79 (1H, m).

Exemplo de Referência 92

20 {[5-(3-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-
il]metil}metilcarbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79
e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-
metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (3-fluorofenil)borônico (195
mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (222 mg), o
25 composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 280 mg,
90 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, brs), 4,22 (2H,
brs), 6,16 (1H, brs), 6,93 - 7,11 (3H, m), 7,27 - 7,32 (3H, m), 7,59 - 7,63 (1H,
m), 8,58 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,73 - 8,75 (1H, m).

Exemplo de Referência 93

{[5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil-carbamato de terc-butila

5-Bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-

- 5 carbaldeído (565 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (2 ml) e metanol (2 ml), uma solução a 40 % (1,5 ml) de metilamina metanol foi adicionada na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 30 minutos. Boroidreto de sódio (130 mg) foi adicionado à mistura de reação na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 15 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob
- 10 pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em
- 15 acetato de etila (6 ml), bicarbonato de di-terc-butila (0,45 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. À mistura de reação foi adicionado 1 mol/L de ácido clorídrico (10 ml), e a mistura foi agitada ainda por 15 minutos. A mistura de reação foi neutralizada com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, e extraída com
- 20 acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 → 1:1) para dar uma mistura do composto título e 5-
- 25 bromo-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído. A mistura foi dissolvida em tetraidrofurano (5 ml), uma solução 2 mol/L (4 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas. À mistura de reação foi adicionada uma solução de boroidreto de sódio (131 mg) em metanol (1 ml), e a mistura foi

agitada por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (6 ml), bicarbonato de di-terc-butila (0,45 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 2:1) para dar o composto título como um óleo amarelo (rendimento 384 mg, 50 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,49 (3H, s), 2,71 (3H, brs), 4,15 (2H, brs), 6,24 (1H, brs), 7,47 - 7,52 (1H, m), 8,13 - 8,17 (1H, m), 8,84 - 8,86 (1H, m), 9,07 - 9,08 (1H, m).

Exemplo de Referência 94

20 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona

A uma solução de 1-(2,6-difluorofenil)etanona (10,0 g) em éter dietílico (50 ml) foi adicionado cloreto de alumínio anidro (86 mg) e a mistura foi agitada por 5 minutos. Bromo (3,3 ml) foi adicionado às gotas de 10 a 15° C. Depois de agitar na temperatura ambiente por 2 horas, a mistura foi vertida em água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 15,2 g, cerca de 100 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,37 (2H, s), 6,97 - 7,04 (2H, m), 7,43 -

7,53 (1H, m).

Exemplo de Referência 95

2-ciano-4-(2,6-difluorofenil)-4-oxobutanoato de etila

A uma solução de etila cianoacetato (7,24 g) e diisopropiletilamina (19,9 g) em tetraidrofurano (30 ml) foi adicionada às gotas uma solução de 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (15,16 g) em tetraidrofurano (15 ml) de 10 a 15° C. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado sucessivamente com água, 1 mol/L de ácido clorídrico e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 → 3:2) para dar o composto título como um óleo verde claro (rendimento 13,8 g, 81 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,44 - 3,53 (1H, m), 3,63-3,72 (1H, m), 4,13 - 4,18 (1H, m), 4,31 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,95 - 7,05 (2H, m), 7,44 - 7,54 (1H, m).

Exemplo de Referência 96

2-ciano-4-(4-cicloexilfenil)-4-oxobutanoato de etila

4-Cicloexilacetofenona (10,0 g) foi dissolvida em clorofórmio (30 ml) e éter dietílico (30 ml), e bromo (8,70 g) foi lentamente adicionado às gotas. Depois da conclusão da adição às gotas, a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora, diluída com água e extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com água, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida para dar 2-bromo-1-(5-cicloexilpiridin-2-il)etanona bruta (15,8 g) como um óleo. Este foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml), e adicionado às gotas a uma mistura de cianoacetato de metila (4,95 g), diisopropiletilamina (16,2 g) e tetraidrofurano (50 ml). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 20

horas, o material insolúvel foi separado por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 → 3:1) para dar o composto título como um óleo (rendimento 12,1 g, 82 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,20 - 1,51 (5H, m), 1,70 - 1,90 (5H, m), 2,51 - 2,64 (1H, m), 3,47 - 3,73 (1H, m), 3,58 - 3,88 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,09 - 4,19 (1H, m), 7,32 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 8,1$ Hz).

Exemplo de Referência 97

2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Uma solução (14 ml) de 2-ciano-4-(2,6-difluorofenil)-4-oxobutanoato de etila (13,83 g) em acetato de etila foi adicionada às gotas à solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (100 ml) de 10 a 15° C. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 9:1 → 8:2) para dar o composto título como cristais amarelos (rendimento 10,0 g, 68 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,34 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,95 - 7,04 (2H, m), 7,14 - 7,23 (2H, m), 9,20 (1H, br).

Exemplo de Referência 98

2-cloro-5-(4-cicloexilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

Solução a 14 % de cloreto de hidrogênio - 1,4-dioxano (50 ml) foi adicionada ao 2-ciano-4-(4-cicloexilfenil)-4-oxobutanoato de metila (12,1 g) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 8 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado a partir do éter diisopropílico e coletado pela filtração para dar uma mistura quase 1:1 (3,41 g) do composto

título e 2-amino-5-(4-cicloexilfenil)-3-furoato de metila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 7:2) para dar o composto título como cristais (rendimento 0,64 g, 5 %).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,22 - 1,48 (5H, m), 1,71 - 1,91 (5H, m), 2,46 - 2,58 (1H, m), 3,86 (3H, s), 6,81 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,67 (1H, brs).

Exemplo de Referência 99

2-cloro-4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

10 A uma suspensão de 2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (4,66 g) sintetizado a partir de cianoacetato de metila e brometo de fenila da mesma maneira como no Exemplo de Referência 95 e Exemplo de Referência 97 em acetonitrila (200 ml) foi adicionado 2,6-dicloro-N-fluoropiridinium triflato (6,26 g) em 10 minutos sob esfriamento em gelo. A
15 mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 2 horas e na temperatura ambiente por 2 horas, e concentrada sob pressão reduzida. Uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi secado em sulfato de magnésio, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi
20 purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 $\rightarrow$ 7:3) para dar o composto título como um sólido amarelo claro (rendimento 815 mg, 16 %). Mais especialmente, a uma solução de cianoacetato de metila (41 g) e diisopropiletilamina (117 g) em tetraidrofurano (2600 ml) foi adicionada às gotas uma solução de brometo de
25 fenacila (75 g) em tetraidrofurano (370 ml). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado sucessivamente com 1 mol/L de ácido clorídrico, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado

sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter dietílico para dar 2-ciano-4-fenil-4-oxobutanoato de metila como um óleo marrom (rendimento 77,4 g, 95 %). A uma solução (125 ml) de 2-ciano-4-(2,6-difluorofenil)-4-oxobutanoato de etila (25 g) em acetato de etila foi adicionada às gotas
 5 solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (25 ml). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 18 horas, e concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 6 % de solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e salmoura saturada, secada em sulfato de sódio
 10 anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter diisopropílico para dar 2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila como cristais incolores (rendimento 10,0 g, 37 %). O composto título foi sintetizado a partir do 2-cloro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila assim obtido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,90 (3H, s), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,40 -
 15 7,60 (4H, m), 8,29 (1H, br).

Exemplo de Referência 100

5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

A uma solução de 2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (9,82 g) em etanol (200 ml) foi adicionado paládio em
 20 carbono a 10 % (50 % contendo água, 4,91 g), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio a 40° C por 72 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1) para dar o composto título como cristais incolores
 25 (rendimento 3,80 g, 24 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,32 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,94 - 7,04 (2H, m), 7,11 - 7,21 (1H, m), 7,24 - 7,27 (1H, m), 7,54 - 7,55 (1H, m), 9,37 (1H, br).

Exemplo de Referência 101

5-(4-cicloexilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

A uma solução de uma mistura quase 1:1 (3,41 g) de 2-cloro-5-(4-cicloexilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila e 2-amino-5-(4-cicloexilfenil)-3-furoato de metila em metanol (30 ml) e acetato de etila (10 ml) foi adicionado paládio em carbono a 10 % (50 % contendo água, 0,34 g), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio a 50° C por 14 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 3:1 → 2:1) para dar o composto título como cristais (rendimento 1,25 g, 41 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,19 - 1,50 (5H, m), 1,73 - 1,93 (5H, m), 2,43 - 2,57 (1H, m), 3,84 (3H, s), 6,86 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 3,0, 1,7 Hz), 8,73 (1H, brs).

Exemplo de Referência 102

15 4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

2-cloro-4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (0,92 mg), paládio a 10 % em carbono (50 % contendo água, 0,20 g) e trietilamina (0,56 ml) foram colocados em suspensão em metanol (30 ml), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e o material insolúvel foi lavado com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 0,69 g, 87 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,87 (3H, s), 7,24 - 7,31 (2H, m), 7,39 - 7,46 (2H, m), 7,51 - 7,54 (2H, m), 8,32 (1H, br).

Exemplo de Referência 103

[5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metanol

Uma solução (35 ml) de 5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-

carboxilato de etila (3,35 g) em tetraidrofurano foi esfriado até -50° C, e uma solução 1,5 mol/L (30 ml) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno foi adicionada às gotas em porções pequenas. A mistura foi agitada na mesma temperatura por 1 hora, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, celite e sulfato de magnésio anidro foram adicionados e a mistura foi agitada ainda por 15 minutos. A suspensão foi filtrada, e o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título como cristais vermelhos claros (rendimento 2,70 g, 97 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (1H, br), 4,64 (2H, s), 6,88 - 7,02 (4H, m), 7,06 - 7,16 (1H, m), 9,07 (1H, br).

Exemplo de Referência 104

[5-(4-cicloexilfenil)-1H-pirrol-3-il]metanol

A uma solução de 5-(4-cicloexilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (3,0 g) em tetraidrofurano absoluto (40 ml) foi adicionada às gotas uma solução 1,5 mol/L (21,0 ml) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno a -78° C. A mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 2 horas. À mistura de reação foi adicionado 1 mol/L de ácido clorídrico, e a diluída com acetato de etila. O material insolúvel foi separado por filtração através de celite, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1) para dar o composto título como cristais (rendimento 1,07 g, 40 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,16 - 1,50 (5H, m), 1,69 - 1,93 (5H, m), 2,45 - 2,55 (1H, m), 4,60 (2H, s), 6,45 - 6,51 (1H, m), 6,81 - 6,86 (1H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (1H, br), 1H não detectado.

Exemplo de Referência 105

5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução (26 ml) de [5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-il]metanol (2,56 g) em acetonitrila foram adicionados perrutenato de tetra-n-propilamônio (430 mg), N-metilmorfolina N-óxido (2,15 g) e pó de peneiras moleculares 4Å (5 g), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (60 ml) e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1) para dar o composto título como cristais vermelhos claros (rendimento 1,94 g, 77 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,97 - 7,06 (2H, m), 7,16 - 7,24 (1H, m), 7,28 - 7,31 (1H, m), 7,56 - 7,58 (1H, m), 9,55 (1H, br), 9,88 (1H, s).

Exemplo de Referência 106

5-(4-cicloexilfenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução (35 ml) de [5-(4-cicloexilfenil)-1H-pirrol-3-il]metanol (1,00 g) em acetonitrila foram adicionados perrutenato de tetra-n-propilamônio (115 mg), N-metilmorfolina N-óxido (0,60 g) e pó de peneiras moleculares 4 Å (1,15 g) sob esfriamento em gelo. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 hora, e a mistura de reação foi colocada em suspensão em acetato de etila, e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 2:1) para dar o composto título como cristais (rendimento 0,53 g, 53 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,17 - 1,49 (5H, m), 1,70 - 1,95 (5H, m), 2,45 - 2,58 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,47 (1H, s), 8,99 (1H, brs), 9,82 (1H, s).

Exemplo de Referência 107

1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma suspensão de hidreto de sódio (13,7 g) em

tetraidrofurano (450 ml) foi adicionado às gotas pirrol (17,4 g) sob esfriamento em gelo. A mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 1,5 hora, e cloreto de triisopropilsilila (50,0 g) foi adicionada às gotas na mesma temperatura. A mistura foi agitada ainda abaixo de 10° C por 1,5 hora, 5 água gelada foi adicionada e a mistura foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com água, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. Uma solução do resíduo (57,7 g) em diclorometano (30 ml) foi adicionada de uma vez a uma suspensão de cloreto de (clorometileno)dimetilamônio (36,5 g) em diclorometano (500 ml) a 0° C. A 10 mistura de reação foi submetida a refluxo por 30 minutos e esfriada até 0° C. O sólido resultante foi coletado pela filtração, e lavado com éter dietílico. O sólido obtido foi dissolvido em água (50 ml), uma solução aquosa de 1 mol/L de hidróxido de sódio (500 ml) foi adicionada na temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 2 horas. A mistura de reação foi extraída com 15 clorofórmio e acetato de etila. O extrato foi secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter diisopropílico para dar o composto título como cristais marrons claros (rendimento 9,4 g, 38 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,68 - 6,70 (1H, m), 6,83 - 6,86 (1H, m), 20 7,45 - 7,47 (1H, m), 9,00 - 9,20 (1H, m), 9,82 (1H, s).

Exemplo de Referência 108

2-cloro-2,2-difluoro-1-(2-metilfenil)etanona

Magnésio (flocos, 6,2 g) foi colocado em suspensão em éter dietílico (10 ml), e iodo (pequena quantidade) foi adicionado e uma solução 25 de 2-bromotolueno (43,26 g) em éter dietílico (100 ml) foi lentamente adicionada às gotas. Depois de agitar na temperatura ambiente por 1 hora, a mistura de reação foi adicionada às gotas a uma solução de ácido clorodifluoroacético (10,0 g) em éter dietílico (100 ml) a -10° C, e a mistura foi agitada a 0° C por 1 hora. Solução saturada aquosa de cloreto de amônio

foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado sob pressão reduzida (ponto de ebulição: 81 a 82° C/12 a 13 mmHg) para dar o composto
 5 título como um óleo amarelo claro (rendimento 4,9 g, 31 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,54 (3H, s), 7,29 - 7,36 (2H, m), 7,47 - 7,53 (1H, m), 7,89 - 7,92 (1H, m).

Exemplo de Referência 109

2,2-difluoro-2-iodo-1-(2-metilfenil)etanona

10 A uma suspensão de zinco (1,6 g) em acetonitrila (40 ml) foram adicionados cloreto de trimetilsilila (3,1 ml) e 2-cloro-2,2-difluoro-1-(2-metilfenil)etanona (4,0 g), e a mistura foi agitada a 55° C por 3 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, iodo (3,5 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada ainda por 2 horas. Água foi adicionada
 15 à mistura de reação, e a mistura foi extraída com éter dietílico. O extrato foi lavado com solução aquosa de hidrogeno sulfito de sódio, solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano) para dar o
 20 composto título como um óleo amarelo (rendimento 2,6 g, 46 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,51 (3H, s), 7,26 - 7,35 (2H, m), 7,46 - 7,51 (1H, m), 7,91 - 7,94 (1H, m).

Exemplo de Referência 110

2,2-difluoro-4-iodo-1-(2-metilfenil)-4-trimetilsililbutan-1-ona

25 Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma mistura de tetracis(trifenilfosfino)paládio (0,52 g) e viniltrimetilsilano (1,9 ml) foi adicionado 2,2-difluoro-2-iodo-1-(2-metilfenil)etanona (2,6 g), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. Éter dietílico foi adicionado à mistura de reação, o material insolúvel foi separado por filtração, e o filtrado

foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 2,6 g, 74 %).

¹H-RMN (CDCl₃): 0,21 (9H, s), 2,50 (3H, s), 2,70 - 2,89 (2H, m), 3,19 - 3,24 (1H, m), 7,27 - 7,32 (2H, m), 7,42 - 7,48 (1H, m), 7,89 - 7,92 (1H, m).

Exemplo de Referência 111

3-fluoro-2-(2-metilfenil)-1H-pirrol

A uma solução (20 ml) de 2,2-difluoro-4-iodo-1-(2-metilfenil)-4-trimetilsililbutan-1-ona (2,5 g) em tetraidrofurano foi adicionada solução aquosa a 28 % de amônia (6 ml), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 14 horas. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (15 ml) e água (8 ml), e fluoreto de potássio (0,75 g) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 60° C por 3 horas, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 20:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 0,87 g, 78 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,39 (3H, d, J = 1,5 Hz), 6,06 - 6,08 (1H, m), 6,60 - 6,63 (1H, m), 7,19 - 7,33 (4H, m), 7,71 (1H, brs).

Exemplo de Referência 112

5-bromo-1H-pirrol-3-carbaldeído

Uma solução de 1H-pirrol-3-carbaldeído (19,1 g) em tetraidrofurano (300 ml) foi esfriada até -70° C, e uma solução de N-bromossuccinimida (35,8 g) em N,N-dimetilformamida (100 ml) foi

adicionada às gotas. Depois de agitar na mesma temperatura por 1 hora, a mistura foi elevada a -10° C em 2 horas e agitada ainda por 30 minutos. Água gelada foi adicionada à mistura de reação a 0° C, e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e extraída com acetato de etila. O extrato
 5 foi lavado com solução aquosa a 10 % de ácido cítrico, 6 % de solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. Os cristais obtidos como um resíduo foram lavados com éter diisopropílico para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 17,7 g, 51 %).

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,65 - 6,66 (1H, m), 7,37 - 7,38 (1H, m), 8,80 (1H, br), 9,70 (1H, s).

Exemplo de Referência 113

5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

5-Bromo-1H-pirrol-3-carbaldeído (100 mg), ácido 2-metilfenilborônico (94 mg) e carbonato de sódio (146 mg) foram colocados
 15 em suspensão em um solvente misto de 1,2-dimetoxietano (5 ml) e água (2 ml), e a mistura foi suficientemente desgaseificada sob uma atmosfera de nitrogênio. Tetracis(trifenilfosfino)paládio (33 mg) foi adicionado, e a mistura foi ainda desgaseificada e submetida a refluxo a 105° C por 24 horas. A
 20 mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, e a mistura foi extraída com água e acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 8:1 $\rightarrow$ 3:1) para dar o composto
 25 título como cristais incolores (rendimento 72 mg, 68 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,44 (3H, s), 6,75 - 6,77 (1H, m), 7,23 - 7,36 (4H, m), 7,50 - 7,51 (1H, m), 8,75 (1H, br), 9,85 (1H, s).

Exemplo de Referência 114

4-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução (15 ml) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (1,0 g) em N,N-dimetilformamida foi adicionada N-clorossuccinimida (0,71 g) a 0° C, e a mistura foi agitada a 60° C por 2 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, água foi adicionada e a
 5 mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 8:1 → 3:1) para dar o composto título como um pó amarelo (rendimento 0,55 g, 46 %).

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,15 - 7,40 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,97 - 8,03 (1H, m), 9,24 (1H, br), 9,96 (1H, s).

Exemplo de Referência 115

4-fluoro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução (60 ml) de 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (3,1 g) em tetraidrofurano foi adicionado triflato de 2,6-dicloro-N-fluoropiridínio (5,6 g) a 0° C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 2 horas. A solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada
 15 aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 2:1) para dar o composto título como cristais brancos (rendimento 0,43 g, 13 %).

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,11 - 7,30 (4H, m), 7,80 - 7,87 (1H, m), 9,14 (1H, brs), 9,88 (1H, s).

Exemplo de Referência 116

4-fluoro-5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Hidreto de sódio (0,40 g) foi lavado duas vezes com hexano e colocado em suspensão em tetraidrofurano (10 ml). Uma solução de 3-fluoro-

2-(2-metilfenil)-1H-pirrol (0,86 g) em tetraidrofurano (3 ml) foi adicionada a 0° C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Uma solução (2 ml) de trifluoroacetato de triisopropilsilila (2,7 ml) em tetraidrofurano foi adicionada a 0° C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 15 minutos. Água gelada foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidro-furano (10 ml) e acetonitrila (2 ml), cloreto de (clorometileno)-dimetilamônio (1,6 g) foi adicionada, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2 horas, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (2 ml), solução 1 mol/L de hidróxido de sódio aquoso (20 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 2:1) para dar o composto título como um óleo amarelo (rendimento 0,48 g, 48 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,38 (3H, s), 7,23 - 7,32 (5H, m), 8,38 (1H, brs), 9,87 (1H, s).

Exemplo de Referência 117

5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol

2-Hidróxi-3-(trifluorometil)piridina (3,0 g) foi adicionada ao ácido sulfúrico conc. (18 ml) sob esfriamento em gelo, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 5 minutos. Ácido nítrico fumegante (90 a 95 %, 7 ml) foi adicionado às gotas em 5 minutos, e a mistura foi deixada retornar até a temperatura ambiente em 2 horas, aquecida 50° C e agitada por 3 horas.

Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi vertida em gelo (200 g), e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O precipitado foi lavado com éter diisopropílico para dar o composto título como um sólido (rendimento 2,7 g, 69 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,65 - 8,67 (1H, m), 8,80 - 8,81 (1H, m), 1H não detectado.

Exemplo de Referência 118

10 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridino

Uma mistura de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,65 g), pentacloreto de fósforo (3,17 g) e oxiclureto de fósforo (1,5 ml) foi agitada a 90° C por 3 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi vertida em gelo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 $\rightarrow$ 3:1) para dar o composto título como um óleo amarelo (rendimento 2,21 g, 77 %).

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,79 - 8,81 (1H, m), 9,40 - 9,41 (1H, m).

Exemplo de Referência 119

6-cloro-5-(trifluorometil)piridino-3-amina

Ferro reduzido (1,3 g) e cloreto de amônio (2,1 g) foram adicionados à água (40 ml), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 5 minutos. Uma solução de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (1,8 g) em metanol (40 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. Ferro reduzido (2,3 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 3 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi

extraído com acetato de etila, e o extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o composto título como um sólido (rendimento 1,0 g, 65 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,29 (1H, m), 7,99 (1H, m), 2H não detectado.

Exemplo de Referência 120

Cloreto de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridino-3-sulfonila

Sob esfriamento em gelo, cloreto de tienila (4 ml) foi adicionado às gotas em 20 minutos à água (27 ml). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas para dar uma solução contendo dióxido de enxofre. Separadamente, 6-cloro-5-(trifluorometil)piridino-3-amina (1,14 g) foi adicionado ao ácido clorídrico concentrado (9 ml) com agitação sob esfriamento em gelo, e ácido clorídrico concentrado (9 ml) foi ainda adicionado. Uma solução de nitrito de sódio (0,44 g) em água (6 ml) foi adicionada às gotas em 10 minutos. A mistura de reação foi gradualmente adicionada a 5° C à solução contendo dióxido de enxofre mencionada acima adicionada com cloreto cuproso (15 mg). Sob esfriamento em gelo, a mistura foi agitada ainda por 30 minutos, e o precipitado foi coletado pela filtração e lavado com água. O precipitado foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 9:1) para dar o composto título como um sólido laranja (rendimento 437 mg, 27 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,58 (1H, m), 9,18 (1H, m).

Exemplo de Referência 121

Cloreto de 6-cloro-2-metilpiridino-3-sulfonila

Sob esfriamento em gelo, cloreto de tienila (4 ml) foi adicionado às gotas à água (24 ml) em 20 minutos. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas para dar uma solução contendo dióxido de

enxofre. Separadamente, ao ácido clorídrico concentrado (6 ml) foi adicionada 5-amino-2-cloro-6-metilpiridina (1,0 g) com agitação sob esfriamento em gelo, e uma solução de nitrito de sódio (0,5 g) em água (2 ml) foi adicionada às gotas em 10 minutos. A mistura de reação foi gradualmente
 5 adicionada a 5° C à solução contendo dióxido de enxofre mencionada acima adicionada com cloreto cuproso (10 mg). Sob esfriamento em gelo, a mistura foi agitada ainda por 30 minutos, e o precipitado foi coletado pela filtração, e lavado com água para dar o composto título como um sólido amarelo claro (rendimento 1,1 g, 67 %).

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,99 (3H, s), 7,41 (1H, dd, $J = 8,7, 0,9$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

Exemplo de Referência 122

1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

15 Por uma reação similar como no Exemplo de Referência 40 e usando cloreto de 5-bromo-6-cloropiridino-3-sulfonila (3,49 g), o composto título foi obtido como um sólido amarelo (rendimento 1,63 g, 38 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,35 - 1,39 (3H, m), 4,29 - 4,37 (2H, m), 6,60 (1H, s), 7,18 - 7,20 (2H, m), 7,35 - 7,51 (4H, m), 8,06 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,78 (1H, s).

20 Exemplo de Referência 123

5-fenil-1-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

25 Por uma reação similar como no Exemplo de Referência 40 e usando cloreto de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridino-3-sulfonila (413 mg), o composto título foi obtido como um sólido incolor (rendimento 191 mg, 35 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,33 (2H, dd, $J = 14,4, 7,2$ Hz), 6,61 (1H, s), 7,16 - 7,18 (2H, m), 7,33 - 7,45 (3H, m), 7,65 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,98 (1H, s).

Exemplo de Referência 124

1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Por uma reação similar como no Exemplo de Referência 40 e usando cloreto de 6-cloro-2-metilpiridino-3-sulfonila (543 mg), o composto título foi obtido como um óleo vermelho (rendimento 135 mg, 18 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,35 - 1,40 (3H, m), 2,47 (3H, s), 4,33 (2H, dd, $J = 14,1, 6,9$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,82 - 7,49 (7H, m), 8,21 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,51 (1H, dd, $J = 4,8, 1,8$ Hz).

Exemplo de Referência 125

4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila

Por uma reação similar como no Exemplo de Referência 36 e usando 4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (172 mg), o composto título foi obtido como um sólido incolor (rendimento 206 mg, 73 %). Mais especialmente, a uma solução de 4-fluoro-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (172 mg) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo, 94 mg), e a mistura foi agitada por 15 minutos. 15-Crown-5 (0,48 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada ainda por 15 minutos. Cloridreto de cloreto de piridino-3-sulfonila (219 mg) foi adicionada e a mistura foi agitada por 30 minutos. Água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 $\rightarrow$ 1:1) para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 206 mg, 73 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,89 (3H, s), 7,17 - 7,20 (2H, m), 7,26 - 7,55 (5H, m), 7,95 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,50 - 8,51 (1H, m), 8,76 - 8,78 (1H, m).

Exemplo de Referência 126

1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação similar como no Exemplo de Referência 62 e usando 1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (1,63 g), o composto título foi obtido como um sólido amarelo claro (rendimento 1,18 g, 80 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,63 (1H, s), 7,17 - 7,20 (2H, m), 7,36 - 7,39 (2H, m), 7,50 - 7,52 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,79 - 8,80 (1H, m), 9,91 (1H, s).

Exemplo de Referência 127

10 5-fenil-1-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação similar como no Exemplo de Referência 62 e usando 5-fenil-1-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-1H-pirrol-3-carboxilato etila de (190 mg), o composto título foi obtido como um sólido incolor (rendimento 138 mg, 83 %).

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,64 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,15 - 7,18 (2H, m), 7,33 - 7,38 (2H, m), 7,44 - 7,47 (1H, m), 7,63 - 7,64 (1H, m), 8,14 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,76 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 9,00 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 9,92 (1H, s).

Exemplo de Referência 128

1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído

20 Por uma reação similar como no Exemplo de Referência 62 e usando 1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (364 mg), o composto título foi obtido como um sólido laranja (rendimento 182 mg, 57 %).

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 6,62 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,83 - 6,90 (1H, m), 7,02 - 7,04 (2H, m), 7,16 - 7,31 (3H, m), 7,39 - 7,42 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,52 - 8,54 (1H, m), 9,93 (1H, s).

Exemplo de Referência 129

4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução de 4-fluoro-5-

fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila (200 mg) em tetraidrofurano (10 ml) foi esfriada até -78° C, e uma solução 1,5 mol/L (1,85 ml) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno foi adicionada com agitação. Depois de agitar na mesma temperatura por 15 minutos, a mistura foi elevada a 0° C em 1,5 hora. Água (20 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 5 minutos. Depois de agitar, acetato de etila (20 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 15 minutos, e depois agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), dióxido de manganês (75 % produto quimicamente tratado, 1,0 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:2) para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 123 mg, 67 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,17 - 7,20 (2H, m), 7,26 - 7,57 (5H, m), 7,96 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,50 - 8,51 (1H, m), 8,76 - 8,80 (1H, m), 9,92 (1H, s).

Exemplo de Referência 130

5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução de 5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (420 mg) em tetraidrofurano (42 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo, 244 mg) na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 30 minutos. 15-Crown-5 (1,34 g) foi adicionada às gotas e a mistura foi agitada por 30 minutos. Cloridreto de cloreto de 3-piridilsulfonila (565 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada ainda por 1 hora. A mistura

de reação foi diluída com salmoura saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato obtido foi lavado com água e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 7:3 → 1:1), e cristalizado a partir do éter diisopropílico para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 590 mg, 84 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,76 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,90 - 6,95 (2H, m), 7,40 - 7,52 (2H, m), 7,77 - 7,81 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,65 - 8,66 (1H, m), 8,85 - 8,87 (1H, m), 9,91 (1H, s).

Exemplo de Referência 131

5-(4-cicloexilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Hidreto de sódio (60 % em óleo, 68 mg) foi adicionado a uma solução de 5-(4-cicloexilfenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (0,17 g) em tetraidrofurano (12 ml) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 20 minutos, cloreto de 3-piridinossulfonila (0,19 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi vertida em água gelada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 3:2 → 2:1) para dar o composto título como cristais (rendimento 0,26 g, 97 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,21 - 1,53 (5H, m), 1,73 - 1,98 (5H, m), 2,50 - 2,60 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,03 - 7,09 (2H, m), 7,13 - 7,29 (3H, m), 7,48 (1H, ddd, J = 8,3, 2,0, 1,9 Hz), 8,11 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,73 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 9,89 (1H, s).

Exemplo de Referência 132

1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação similar como no Exemplo de Referência 65 e usando 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (893 mg) e cloreto de 6-cloropiridino-3-sulfonila (1,30 g), o composto título foi obtido como um sólido vermelho claro (rendimento 1,14 g, 66 %). Mais especialmente, 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (893 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), hidreto de sódio (60 % em óleo, 226 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. 15-Crown-5 (1,1 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada ainda na mesma temperatura por 15 minutos. Cloreto de 6-cloropiridino-3-sulfonila (1,30 g) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. Água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 3:2) para dar o composto título como um sólido vermelho claro (rendimento 1,14 g, 66 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,05 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,19 - 7,23 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 - 7,53 (1H, m), 7,63 - 7,67 (1H, m), 8,11 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,91 (1H, s).

Exemplo de Referência 133

5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldeído

Sob uma atmosfera de argônio, uma mistura de 1-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (365 mg), ácido metilborônico (90 mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (116 mg), carbonato de potássio (691 mg) e 1,4-dioxano (25 ml) foi agitada a 80° C por 3 dias. A mistura de reação foi vertida na solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio, e

concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o composto título como um sólido amarelo (rendimento 134 mg, 39 %).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,64 (3H, s), 6,67 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,04 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,17 - 7,21 (3H, m), 7,45 - 7,50 (1H, m), 7,58 (1H, dd, $J = 8,7, 3,6$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,89 (1H, s).

Exemplo de Referência 134

10 5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma reação similar como no Exemplo de Referência 65 e usando 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (190 mg) e cloreto de piridino-2-sulfonila (231 mg), o composto título foi obtido como um sólido vermelho claro (rendimento 183 mg, 55 %).

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,67 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,97 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,07 - 7,10 (2H, m), 7,36 - 7,42 (1H, m), 7,52 - 7,55 (2H, m), 7,76 - 7,82 (1H, m), 8,23 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,67 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 9,92 (1H, s).

Exemplo de Referência 135

5-(2-fluorofenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldeído

20 Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 65 e usando 5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (189 mg) e cloreto de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonila (217 mg), o composto título foi obtido como cristais amarelos (rendimento 217 mg, 65 %).

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,85 (3H, s), 6,67 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,04 - 7,11 (1H, m), 7,17 - 7,22 (1H, m), 7,25 - 7,35 (3H, m), 7,43 - 7,50 (1H, m), 8,06 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 9,86 (1H, s).

Exemplo de Referência 136

5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução de 5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

(371 mg) em tetraidrofurano (10 ml) foram adicionados hidreto de sódio (60 % em óleo, 288 mg) e 15-crown-5 (1,32 g) na temperatura ambiente. Depois de agitar por 5 minutos, uma suspensão de piridino-3-sulfonila cloridreto de cloreto de (642 mg) em N,N-dimetilformamida (5 ml) foi adicionada na
5 mesma temperatura. Depois de agitar por 15 minutos, água gelada foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 6:1 → 3:1) para dar o
10 composto título como um óleo vermelho (rendimento 521 mg, 80 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,82 (3H, s), 6,56 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,87 - 6,90 (1H, m), 7,11 - 7,19 (2H, m), 7,30 - 7,39 (2H, m), 7,56 - 7,60 (1H, m), 8,15 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,52 - 8,53 (1H, m), 8,80 - 8,82 (1H, m), 9,92 (1H, s).

15 Exemplo de Referência 137

4-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Uma suspensão de hidreto de sódio (60 % em óleo, 216 mg) em tetraidrofurano (5 ml) foi esfriada até 0° C, uma solução de 4-cloro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (335 mg) em tetraidrofurano (5 ml), 15-crown-5 (991 mg), e cloridreto de cloreto de piridino-3-sulfonila (482 mg)
20 foram adicionados a 10° C ou abaixo. Depois de agitar por 15 minutos, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia
25 de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 → 2:1) para dar o composto título como um pó amarelo (rendimento 429 mg, 78 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,02 - 7,08 (1H, m), 7,19 - 7,29 (2H, m), 7,37 - 7,41 (1H, m), 7,50 - 7,57 (1H, m), 7,68 - 7,72 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,54 - 8,55 (1H, m), 8,83 - 8,86 (1H, m), 9,97 (1H, s).

Exemplo de Referência 138

4-fluoro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Hidreto de sódio (60 % em óleo, 0,25 g) foi lavado duas vezes com hexano e colocado em suspensão em tetraidrofurano (10 ml). Uma
 5 solução (5 ml) of 4-fluoro-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (0,43 g) em tetraidrofurano foi adicionada a 0° C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. 15-Crown-5 (1,3 ml) e cloridreto de cloreto de 3-piridinossulfonila (0,68 g) foram adicionados a 0° C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 1 hora. Água foi adicionada à mistura de reação, e
 10 a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1) para dar o composto título como cristais
 15 amarelos claros (rendimento 0,55 g, 76 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,02 - 7,08 (1H, m), 7,20 - 7,31 (2H, m), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,48 - 7,55 (1H, m), 7,67 - 7,71 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 - 8,56 (1H, m), 8,83 - 8,85 (1H, m), 9,93 (1H, s).

Exemplo de Referência 139

20 4-fluoro-5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Hidreto de sódio (60 % em óleo, 0,11 g) foi lavado duas vezes com hexano e colocado em suspensão em tetraidrofurano (10 ml). Uma
 solução (5 ml) de 4-fluoro-5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (0,45 g) em tetraidrofurano foi adicionada a 0° C, e a mistura foi agitada na mesma
 25 temperatura por 15 minutos. Uma solução (2 ml) de 15-crown-5 (0,56 ml) e cloreto de 3-piridinossulfonila (0,44 g) em tetraidrofurano foi adicionada a 0° C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada

aquosa, água e salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1) para dar o composto título como cristais amarelos claros (rendimento 0,59 g, 77 %).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,77 (3H, s), 7,02 - 7,04 (1H, m), 7,17 - 7,23 (2H, m), 7,29 - 7,34 (1H, m), 7,37 - 7,42 (1H, m), 7,54 - 7,58 (1H, m), 8,00 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 8,49 - 8,50 (1H, m), 8,81 - 8,83 (1H, m), 9,92 (1H, s).

Exemplo de Referência 140

10 2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução de 5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (250 mg) em tetraidrofurano (10 ml) e N,N-dimetilformamida (10 ml) foi adicionada N-clorossuccinimida (1,06 g) e a mistura foi agitada por 15 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a
15 mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com a solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 7:3 $\rightarrow$ 1:1) para dar o composto título como um óleo
20 amarelo claro (rendimento 160 mg, 58 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,74 (1H, s), 7,00 - 7,05 (2H, m), 7,42 - 7,56 (2H, m), 8,10 - 8,14 (1H, m), 8,91 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz), 9,07 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 9,92 (1H, s).

Exemplo de Referência 141

25 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução de 5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (331 mg) em N,N-dimetilformamida (33 ml) foi adicionada N-clorossuccinimida (268 mg) e a mistura foi agitada a 60° C por 1 hora. Uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi

adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 7:3 → 1:1) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 250 mg, 68 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,65 (1H, s), 7,13 - 7,35 (3H, m), 7,45 - 7,55 (2H, m), 8,09 - 8,13 (1H, m), 8,90 - 9,03 (2H, m), 9,92 (1H, s).

Exemplo de Referência 142

10 ({1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)-metilcarbamato de terc-butila

1-[(5-Bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (1,18 g) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (15 ml), uma solução 2 mol/L (4,6 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de boroidreto de sódio (341 mg) em metanol (6 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 5 minutos. Bicarbonato de di-terc-butila (3,87 g) foi adicionado, e água (15 ml) e hidrogeno carbonato de sódio (1,26 g) foram adicionados 5 minutos mais tarde. A mistura foi agitada ainda na temperatura ambiente por 30 minutos, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1), e as frações que mostram valores R_f de 0,63, 0,30 e 0,075 (eluente: hexano-acetato de etila = 3:1) pela análise de TLC foram coletados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml), dióxido de manganês (75 % de produto quimicamente tratado, 3,0 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada na

temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar o
 5 composto título como um óleo incolor (rendimento 733 mg, 48 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,82 (3H, s), 4,23 (2H, m), 6,16 (1H, s), 7,21 - 7,56 (7H, m), 8,44 (1H, s), 8,76 (1H, s).

Exemplo de Referência 143

{[5-(2,4-dimetilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-
 10 metilcarbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (300 mg), ácido (2,4-dimetilfenil)borônico (209 mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (40 mg) e carbonato de sódio (222 mg), o
 15 composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 177 mg, 56 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,89 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,83 (3H, s), 4,25 (2H, brs), 6,03 - 6,04 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,92 - 6,95 (1H, m), 7,00 (1H, brs), 7,26 - 7,33 (2H, m), 7,61 - 7,65 (1H, m),
 20 8,56 - 8,57 (1H, m), 8,75 - 8,77 (1H, m).

Exemplo de Referência 144

{[5-(2-formilafenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-
 metilcarbamato de terc-butila

{[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-
 25 metilcarbamato de terc-butila (430 mg) foi dissolvido em tolueno (10 ml), e a mistura foi suficientemente desgaseificada. Dicicloexila (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfino (66 mg) e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0) (37 mg) foram adicionados na temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 30 minutos com desgaseificação, e uma solução aquosa 2 mol/L de

carbonato de sódio (1,2 ml) e ácido (2-formilafenil)borônico (180 mg) foram adicionados. Depois agitada ainda na temperatura ambiente por 15 minutos, a mistura foi aquecida até 120° C em 1 hora, e agitada ainda por 16 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 → 1:1) para dar o composto título como um óleo amarelo (rendimento 218 mg, 48 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,86 (3H, s), 4,27 (2H, brs), 6,23 (1H, brs), 7,09 - 7,11 (1H, m), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,53 - 7,61 (3H, m), 7,96 - 7,99 (1H, m), 8,49 - 8,50 (1H, m), 8,75 - 8,77 (1H, m), 9,61 - 9,62 (1H, m).

Exemplo de Referência 145

metil{[5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-metil}carbamato de terc-butila

Uma mistura de {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (430 mg), ácido 4-(metanossulfonil)fenilborônico (300 mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (115 mg), carbonato de sódio (320 mg), 1,2-dimetoxietano (10 ml) e água (10 ml) foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 80° C por 14 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, filtrada através de celite, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 2:1 → 1:2) para dar o composto título como um óleo (rendimento 275 mg, 64 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,26 (9H, s), 2,79 (3H, s), 3,13 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,26 (1H, s), 7,26 - 7,37 (2H, m), 7,44 - 7,71 (3H, m), 7,93 (2H,

d, $J = 8,3$ Hz), 8,58 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,76 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz).

Exemplo de Referência 146

((5-[2-(hidroximetil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)-metilcarbamato de terc-butila

5 {[5-(2-formilafenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-metil}metilcarbamato de terc-butila (218 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (2 ml), e boroidreto de sódio (24 mg) e metanol (1 ml) foram adicionados a 0° C. Depois de agitar na mesma temperatura por 30 minutos, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi
10 lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → 1:3) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 132 mg, 60 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1,46 (9H, s), 2,10 - 2,15 (1H, m), 2,85
15 (3H, s), 4,25 (2H, brs), 4,30 - 4,38 (2H, m), 6,12 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,69 - 6,72 (1H, m), 7,13 - 7,18 (1H, m), 7,30 - 7,35 (2H, m), 7,44 - 7,49 (1H, m), 7,59 - 7,62 (2H, m), 8,50 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,76 - 8,78 (1H, m).

Exemplo de Referência 147

5-mesitil-1H-pirrol-3-carbaldeído

20 Uma mistura de 5-bromo-1H-pirrol-3-carbaldeído (0,87 g), ácido 2,4,6-trimetilfenilborônico (3,28 g), carbonato de cézio (13,0 g), tri-terc-butilfosfino (0,10 g), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,23 g) e mesitileno (200 ml) foi agitada com aquecimento sob refluxo por 5 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato
25 de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 3:1) para dar o composto título como uma forma amorfa marrom (rendimento 0,30 g, 28 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,11 (6H, s), 2,32 (3H, s), 6,51 - 6,52 (1H, m), 6,93 (2H, s), 7,47 - 7,49 (1H, m), 9,82 (1H, s), 1H não detectado.

Exemplo de Referência 148

5-[2-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldeído

5 5-Bromo-1H-pirrol-3-carbaldeído (174 mg), ácido [2-(metiltio)fenil]borônico (202 mg) e carbonato de sódio (254 mg) foram colocados em suspensão em um solvente misto de 1,2-dimetoxietano (5 ml) e água (2 ml), e a mistura foi suficientemente desgaseificada sob uma atmosfera de nitrogênio. Tetracis(trifenilfosfino)paládio (58 mg) foi adicionado, e a
10 mistura foi desgaseificada ainda e agitada a 105° C por 16 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de
15 sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 9:1 $\rightarrow$ 4:1) para dar o composto título como cristais amarelos claros (rendimento 150 mg, 69 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,38 (3H, s), 6,94 - 6,95 (1H, m), 7,21 - 7,31 (2H, m), 7,39 - 7,42 (1H, m), 7,48 - 7,53 (2H, m), 9,85 (1H, s), 9,95 (1H, br).

20 Exemplo de Referência 149

5-(2-bromofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 148 e usando 5-bromo-1H-pirrol-3-carbaldeído (870 mg), ácido (2-bromofenil)borônico (1,20 g), carbonato de sódio (1,27 g) e
25 tetracis(trifenilfosfino)paládio (289 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 396 mg, 32 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,94 - 6,95 (1H, m), 7,16 - 7,22 (1H, m), 7,34 - 7,39 (1H, m), 7,49 - 7,54 (2H, m), 7,63 - 7,66 (1H, m), 9,28 (1H, br), 9,85 (1H, s).

Exemplo de Referência 150

5-[2-(metilsulfinil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução de 5-[2-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldeído (200 mg) em acetato de etila (10 ml) foi adicionado ácido 3-cloroperbenzóico (238 mg) sob esfriamento em gelo. Depois de agitar na temperatura ambiente por 1 hora, uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila) para dar o composto título como um pó rosa claro (rendimento 160 mg, 75 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,64 (3H, s), 7,04 - 7,06 (1H, m), 7,35 - 7,41 (1H, m), 7,57 - 7,64 (2H, m), 7,72 - 7,82 (2H, m), 9,86 (1H, s), 12,35 (1H, br).

Exemplo de Referência 151

5-[2-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução de 5-[2-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldeído (100 mg) em acetato de etila (5 ml) foi adicionado ácido 3-cloroperbenzóico (318 mg) sob esfriamento em gelo. Depois de agitar na temperatura ambiente por 3 horas, uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 $\rightarrow$ 1:3) para dar o composto título como cristais amarelos claros (rendimento 88,9 mg, 78 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,77 (3H, s), 6,94 - 6,96 (1H, m), 7,54 - 7,60 (2H, m), 7,67 - 7,73 (2H, m), 8,20 - 8,24 (1H, m), 9,88 (1H, s), 10,60

(1H, s).

Exemplo de Referência 152

5-(2-fluorofenil)-4-iodo-1H-pirrol-3-carbaldeído

5 5-(2-Fluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (2,0 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (60 ml), N-iodossuccinimida (2,38 g) foi adicionada e a mistura foi agitada por 12 horas. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, uma solução aquosa a 3 % de hidrogeno sulfato de potássio e
10 salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 7:3 → 1:1) para dar o composto título como um pó marrom claro (rendimento 450 mg, 14 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,16 - 7,30 (2H, m), 7,37 - 7,44 (1H, m),
15 7,63 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,81 - 7,86 (1H, m), 9,24 (1H, br), 9,81 (1H, s).

Exemplo de Referência 153

5-mesitil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução de 5-mesitil-1H-pirrol-3-carbaldeído (0,36 g) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo,
20 0,14 g) sob esfriamento em gelo, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 0,5 hora. Uma solução de 15-crown-5 (0,75 g) em tetraidrofurano (3 ml) foi adicionada e, depois de agitar por 5 minutos, cloreto de piridin-3-ilsulfonila (0,45 g) foi adicionado sob esfriamento em gelo. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 0,5 hora, uma
25 solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 10:1 → 2:1)

para dar o composto título como um forma amorfa marrom clara (rendimento 0,38 g, 62 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,63 (6H, s), 2,35 (3H, s), 6,48 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,83 (2H, s), 7,26 - 7,35 (1H, m), 7,60 - 7,64 (1H, m), 8,17 (1H, dd, J = 1,5, 0,9 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,83 (1H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 9,90 (1H, s).

Exemplo de Referência 154

5-[2-(metiltio)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma suspensão de hidreto de sódio (60 % em óleo, 40 mg) em tetraidrofurano (3 ml) foram adicionados uma solução de 5-[2-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldeído (150 mg) em tetraidrofurano (5 ml), 15-crown-5 (182 mg) e cloreto de piridin-3-ilsulfonila (135 mg) sob esfriamento em gelo. Depois de agitar na temperatura ambiente por 2 horas, água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 → 2:1) para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 170 mg, 69 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,05 (3H, s), 6,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,97 - 6,99 (1H, m), 7,17 - 7,31 (3H, m), 7,40 - 7,45 (1H, m), 7,65 - 7,70 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,45 - 8,46 (1H, m), 8,75 - 8,77 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Exemplo de Referência 155

5-(2-bromofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 154 e usando hidreto de sódio (60 % em óleo, 91,0 mg), 5-(2-bromofenil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (396 mg), 15-crown-5 (418 mg) e cloreto de piridin-3-ilsulfonila (309 mg), o composto título foi obtido como um sólido amarelo claro (rendimento 560 mg, 91 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,66 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,31 - 7,40 (4H, m), 7,48 - 7,52 (1H, m), 7,66 - 7,71 (1H, m), 8,15 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,82 - 8,84 (1H, m), 9,92 (1H, s).

Exemplo de Referência 156

5 5-[2-(metilsulfonyl)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 154 e usando hidreto de sódio (60 % em óleo, 40 mg), 5-[2-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldeído (88,9 mg), 15-crown-5 (94,4 mg) e cloreto de piridin-3-ilsulfonyl (69,7 mg), o composto título foi obtido
10 como uma forma amorfa incolor (rendimento 72,0 mg, 52 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,87 (3H, s), 6,67 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,37 - 7,48 (2H, m), 7,72 - 7,76 (3H, m), 8,02 - 8,05 (1H, m), 8,14 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,81 - 8,83 (1H, m), 9,89 (1H, s).

Exemplo de Referência 157

15 2-[4-formil-1-(piridin-3-ilsulfonyl)-1H-pirrol-2-il]benzonitrila

Uma suspensão de 5-(2-bromofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldeído (102 mg), cianeto de zinco (61,0 mg) e tetrakis(trifenilfosfino)paládio (60,0 mg) em N,N-dimetilformamida (2 ml) foi aquecida (100 W, 4 minutos 30 segundos) usando um reator de síntese
20 química focalizado em microonda fabricado pela CEM, água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 $\rightarrow$ 2:1) para
25 dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 97,4 mg, 63 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,79 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,41 - 7,51 (2H, m), 7,58 - 7,78 (4H, m), 8,17 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,84 - 8,86 (1H, m), 9,91 (1H, s).

Exemplo de Referência 158

5-(2-fluorofenil)-4-iodo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução (42 ml) de 5-(2-fluorofenil)-4-iodo-1H-pirrol-3-carbaldeído (400 mg) em tetraidrofurano foi adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo, 102 mg) na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 30 minutos. 15-Crown-5 (560 mg) foi adicionada às gotas e a mistura foi agitada por 30 minutos. Cloreto de piridin-3-ilsulfonila (340 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada ainda por 1 hora. A mistura de reação foi diluída com salmoura saturada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 3:2 → 1:1) e cristalizado a partir do éter diisopropílico para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 540 mg, 93 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,01 - 7,07 (1H, m), 7,12 - 7,17 (1H, m), 7,23 - 7,28 (1H, m), 7,37 - 7,41 (1H, m), 7,50 - 7,58 (1H, m), 7,69 - 7,73 (1H, m), 8,21 (1H, s), 8,54 - 8,54 (1H, m), 8,85 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 9,85 (1H, s).

Exemplo de Referência 159

20 5-(2,6-dimetilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

Uma mistura de 5-bromo-1H-pirrol-3-carbaldeído (0,87 g), 2,6-dimetilácido fenilborônico (4,50 g), carbonato de cézio (13,0 g), tri-terc-butilfosfino (0,10 g), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,23 g) e mesitileno (200 ml) foi agitada com aquecimento sob refluxo por 5 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 3:1) para dar um óleo marrom (0,48 g). A uma solução de óleo em

tetraidrofurano (20 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo, 0,19 g) sob esfriamento em gelo, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 0,5 hora. Uma solução de 15-crown-5 (1,06 g) em tetraidrofurano (3 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada por 5 minutos. Cloreto de piridin-3-ilsulfonila (0,64 g) foi adicionado sob esfriamento em gelo. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 0,5 hora, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 2:1) para dar o composto título como um óleo marrom claro (rendimento 0,42 g, 25 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,66 (6H, s), 6,52 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 6,70 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,25 - 7,34 (2H, m), 7,56 - 7,60 (1H, m), 8,19 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,81 - 8,83 (1H, m), 9,91 (1H, s).

Exemplo de Referência 160

2-bromo-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

5-(2-Fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (330 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (30 ml), N-Bromossuccinimida (356 mg) foi adicionada e a mistura foi agitada a 80° C por 2 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 7:3) e cristalizado a partir do éter diisopropílico para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 270 mg, 66 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,70 (1H, s), 7,12 - 7,26 (2H, m), 7,29 - 7,35 (1H, m), 7,44 - 7,52 (2H, m), 8,07 - 8,11 (1H, m), 8,89 (1H, dd, $J = 4,9$,

1,5 Hz), 9,01 - 9,02 (1H, m), 9,86 (1H, s).

Exemplo de Referência 161

2-(2-fluorofenil)-4-formila-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrila

5-(2-Fluorofenil)-4-iodo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-

5 carbaldeído (489 mg), cianeto de cobre (I) (480 mg), tris-(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (49 mg) e 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (89 mg) foram misturados em 1,4-dioxano (20 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 3 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar, diluída com acetato de etila, e filtrada. O filtrado obtido foi lavado com uma
10 solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 2:3 → 3:7) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 380 mg, cerca de 100 %).

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,06 - 7,12 (1H, m), 7,24 - 7,32 (2H, m), 7,40 - 7,45 (1H, m), 7,55 - 7,63 (1H, m), 7,70 - 7,74 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,88 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz), 9,97 (1H, s).

Exemplo de Referência 162

5-(2-fluorofenil)-3-formila-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-carbonitrila

20 2-Bromo-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (340 mg), cianeto de cobre (I) (400 mg), tris-(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (40 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (70 mg) foram misturados em 1,4-dioxano (30 ml), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 24 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar,
25 diluída com acetato de etila, e filtrada. O filtrado obtido foi lavado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 3:2) e cristalizado a partir do éter

diisopropílico para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 169 mg, 57 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,72 (1H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,28 (2H, m), 7,50 - 7,60 (2H, m), 8,10 - 8,14 (1H, m), 8,82 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 10,09 (1H, s).

Exemplo de Referência 163

((5-bromo-1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metil)metilcarbamato de terc-butila

Hidreto de sódio (60 % em óleo, 433 mg) foi lavado duas vezes com hexano, e colocado em suspensão em tetraidrofurano (20 ml). Uma solução de [(5-bromo-1H-pirrol-3-il)metil]metilcarbamato de terc-butila (2,66 g) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionada à suspensão a 0° C, e uma solução de 15-crown-5 (2,20 ml) e cloreto de 6-metoxipiridin-3-ilsulfonila (2,29 g) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionada na mesma temperatura. Depois de agitar na temperatura ambiente por 30 minutos, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 6:1) para dar o composto título como um óleo marrom (rendimento 4,02 g, 95 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,79 (3H, brs), 4,01 (3H, s), 4,17 (2H, brs), 6,25 (1H, brs), 6,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, brs), 7,94 - 7,98 (1H, m), 8,77 - 8,78 (1H, m).

Exemplo de Referência 164

{[5-(4-cianofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-

metilcarbamato de terc-butila (430 mg), ácido (4-cianofenil)borônico (176 mg), carbonato de sódio (254 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (57,8 mg), o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 382 mg, 84 %).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,79 (3H, s), 4,21 (2H, brs), 6,23 (1H, brs), 7,28 - 7,34 (2H, m), 7,39 - 7,43 (2H, m), 7,59 - 7,66 (3H, m), 8,55 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,74 - 8,76 (1H, m).

Exemplo de Referência 165

10 {[5-(5-ciano-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-
metilcarbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (430 mg), ácido (5-ciano-2-fluorofenil)-borônico (198 mg), carbonato de sódio (254 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (57,8 mg), o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 28,9 mg, 6 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,82 (3H, s), 4,24 (2H, brs), 6,28 (1H, brs), 7,21 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,35 - 7,42 (2H, m), 7,49 - 7,52 (1H, m), 7,69 - 7,73 (2H, m), 8,66 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,81 - 8,83 (1H, m).

20 Exemplo de Referência 166

{[5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}

metilcarbamato de terc-butila

{[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-

metilcarbamato de terc-butila (431 mg), ácido (2-fluoro-5-metoxifenil)-borônico (256 mg), hidrogeno carbonato de sódio (253 mg) e tetracis-(trifenilfosfino)paládio (174 mg) foram adicionados a um mistura degaseificada de 1,2-dimetoxietano (8 ml) e água (2 ml), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 90° C por 1 hora. A mistura de reação foi deixada esfriar, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio

saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 475 mg, cerca de 100 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,83 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,24 (2H, s), 6,22 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 6,69 - 6,71 (1H, m), 6,90 - 6,98 (2H, m), 7,72 - 7,36 (2H, m), 7,69 - 7,73 (1H, m), 8,65 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,77 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz).

Exemplo de Referência 167

{[5-(2-fluoro-3-formilafenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-metil}metilcarbamato de terc-butila

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (430 mg), ácido (2-fluoro-3-formilafenil) - borônico (252 mg), carbonato de sódio (254 mg) e tetracis(trifenil-fosfino)paládio (173 mg), o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 250 mg, 53 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,83 (3H, s), 4,25 (2H, brs), 6,28 (1H, brs), 7,26 - 7,46 (4H, m), 7,68 - 7,72 (1H, m), 7,92 - 7,97 (1H, m), 8,61 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,77 - 8,79 (1H, m), 10,30 (1H, s).

Exemplo de Referência 168

{[5-(3-acetil-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-metil}metilcarbamato

Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (430 mg), ácido (3-acetil-2-fluorofenil)borônico (273 mg), carbonato de sódio (254 mg), e tetracis(tri-

fenilfosfino)paládio (173 mg), o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 443 mg, 91 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,59 (3H, d, J = 5,4 Hz), 2,83 (3H, s), 4,25 (2H, brs), 6,24 (1H, brs), 7,19 - 7,36 (4H, m), 7,66 - 7,70 (1H, m), 7,90 - 7,96 (1H, m), 8,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,76 - 8,78 (1H, m).

Exemplo de Referência 169

{[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila

Uma suspensão de {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (430 mg), ácido (2-fluoropiridin-3-il)borônico (221 mg), carbonato de sódio (254 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (173 mg) em 1,2-dimetoxietano (10 ml) e água (5 ml) foi agitada a 105°C por 1 hora. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 6:1 → 1:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 310 mg, 69 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,82 (3H, s), 4,23 (2H, brs), 6,29 (1H, brs), 7,23 - 7,27 (1H, m), 7,34 - 7,39 (2H, m), 7,66 - 7,73 (2H, m), 8,25 - 8,27 (1H, m), 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,78 - 8,80 (1H, m).

Exemplo de Referência 170

{[5-(3-fluoropiridin-4-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila

{[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (215 mg), hidrato do ácido (3-fluoropiridin-4-il)borônico (120 mg), hidrogeno carbonato de sódio (126 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (87 mg) foram adicionados a uma mistura

desgaseificada de 1,2-dimetoxietano (8 ml) e água (2 ml), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 80° C por 3 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila.

5 O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 60 mg, 27 %).

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,61 (3H, s), 4,24 (2H, s), 6,35 (1H, s), 7,22 - 7,26 (1H, m), 7,35 - 7,40 (2H, m), 7,71 - 7,75 (1H, m), 8,47 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 1,3$ Hz), 8,70 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,81 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo de Referência 171

15 {[5-(2-cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato

{[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (431 mg), ácido (2-cloropiridin-3-il)borônico (237 mg), hidrogeno carbonato de sódio (126 mg) e
20 tetracis(trifenilfosfino)paládio (87 mg) foram adicionados a uma mistura desgaseificada de 1,2-dimetoxietano (8 ml) e água (2 ml), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 100° C por 3 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila.
25 O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 $\rightarrow$ 1:4) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 280 mg, 60 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,84 (3H, s), 4,27 (2H, s), 6,30 (1H, s), 7,30 - 7,39 (3H, m), 7,65 - 7,73 (2H, m), 8,43 - 8,45 (1H, m), 8,67 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,80 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz).

Exemplo de Referência 172

- 5 {[5-(6-cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-
metilcarbamato de terc-butila

Exemplo de Referência 173

{[5-(6'-cloro-2,3'-bipiridin-5-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila

- 10 {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-
metilcarbamato de terc-butila (431 mg), ácido (6-cloropiridin-3-il)borônico
(237 mg), hidrogeno carbonato de sódio (252 mg) e
tetracis(trifenilfosfino)paládio (87 mg) foram adicionados a uma mistura
desgaseificada de 1,2-dimetoxietano (8 ml) e água (2 ml), e a mistura foi
15 agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 90°C por 3 horas. A mistura de
reação foi deixada esfriar, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio
saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila.
O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio
anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela
20 cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila =
1:1 $\rightarrow$ 3:7), e frações que mostram valor de R_f de 0,6 (eluente: hexano-
acetato de etila = 1:1) foram coletadas para dar o composto título de Exemplo
de Referência 172 como um óleo incolor (rendimento 100 mg, 22 %). Depois,
as frações que mostram valor de R_f de 0,4 (eluente: hexano-acetato de etila =
25 1:1) foram coletadas para dar o composto título de Exemplo de Referência
173 como um pó amarelo claro (rendimento 100 mg, 19 %).

Exemplo de Referência 172 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,81 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,24 (1H, s), 7,23 - 7,38 (3H, m), 7,59 - 7,63 (1H, m), 7,72 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J =$

2,3 Hz), 8,78 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz).

Exemplo de Referência 173 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,82 (3H, s), 4,24 (2H, s), 6,29 (1H, s), 7,31 - 7,37 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 - 7,68 (1H, m), 7,76 - 7,86 (2H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,77 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 9,04 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Exemplo de Referência 174

((5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila

10 Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando ((5-bromo-1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila (463 mg), ácido (2-fluoropiridin-3-il)borônico (172 mg), carbonato de sódio (260 mg) e tetrakis(trifenilfosfino)paládio (176 mg), o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 293 mg, 45 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,83 (3H, brs), 3,97 (3H, s), 4,23 (2H, brs), 6,28 (1H, s), 6,69 - 6,72 (1H, m), 7,26 - 7,36 (2H, m), 7,49 - 7,53 (1H, m), 7,75 - 7,80 (1H, m), 8,22 - 8,23 (1H, m), 8,26 - 8,27 (1H, m).

Exemplo de Referência 175

20 ((5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila

A uma solução de {[5-(2-fluoro-3-formilafetil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (388 mg) em tetraidrofurano (8 ml) foram adicionados sob esfriamento em gelo, boroidreto de sódio (41,3 mg) e metanol (3 ml). Depois de agitar na mesma temperatura por 30 minutos, água foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica

(eluente: hexano-acetato de etila = 2:1 → 1:2) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 238 mg, 61 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,83 (3H, s), 4,24 (2H, brs), 4,65 (2H, brs), 6,19 (1H, brs), 7,15 - 7,19 (2H, m), 7,34 - 7,38 (2H, m), 7,51 - 7,55 (1H, m), 7,73 - 7,76 (1H, m), 8,40 - 8,41 (1H, m), 8,75 - 8,77 (1H, m), 1H não detectado.

Exemplo de Referência 176

((5-[2-fluoro-3-(1-hidroxietil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila

10 Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 175 e usando {[5-(3-acetil-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil}metilcarbamato de terc-butila (443 mg), o composto título foi obtido como um forma amorfa amarelo calara (rendimento 318 mg, 71 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,83 (3H, s), 4,25 (2H, brs), 5,06 (1H, q, J = 6,3 Hz), 6,20 (1H, brs), 7,09 - 7,22 (2H, m), 7,34 - 7,38 (2H, m), 7,59 - 7,64 (1H, m), 7,72 - 7,76 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 - 8,78 (1H, m), 1H não detectado.

Exemplo de Referência 177

20 {[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil} - metilcarbamato de terc-butila

{[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil}metil - carbamato de terc-butila (431 mg), ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)-borônico (256 mg), hidrogeno carbonato de sódio (253 mg) e tetrakis-(trifenilfosfino)paládio (88 mg) foram adicionados a uma mistura de 1,2-dimetoxietano (8 ml) e água (2 ml), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio 100° C por 2 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 475 mg, cerca de 100 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,82 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,24 (2H, s), 6,21 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,72 - 6,79 (1H, m), 7,00 - 7,09 (2H, m), 7,32 - 7,36 (2H, m), 7,69 - 7,73 (1H, m), 8,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz).

Exemplo de Referência 178

{[5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil} -metilcarbamato de terc-butila

{[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil - carbamato de terc-butila (431 mg), ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)-borônico (256 mg), hidrogeno carbonato de sódio (253 mg) e tetrakis - (trifenilfosfino)paládio (176 mg) foram adicionados a uma mistura de 1,2-dimetoxietano (8 ml) e água (2 ml), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 100° C por 20 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 100 mg, 21 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,85 (3H, s), 3,58 (3H, s), 4,26 (2H, s), 6,17 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,64 - 6,70 (2H, m), 7,31 - 7,39 (3H, m), 7,71 - 7,75 (1H, m), 8,60 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz).

Exemplo de Referência 179

2-[4-(difluorometóxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Uma solução (10 ml) de 1-bromo-4-(difluorometóxi) -benzeno

(500 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxa-borolano (654 mg), acetato de potássio (660 mg) e 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno dicloropaládio (73,2 mg) em dimetilformamida foi agitada a 80° C por 3 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e filtrada através de celite. O filtrado foi lavado com água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 8:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 348 mg, 58 %).

¹H-RMN (CDCl₃)δ: 1,35 (12H, s), 6,54 (1H, t, J = 73,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,81 (2H, d, J = 7,8 Hz).

Exemplo de Referência 180

((5-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il)-metil)metilcarbamato de terc-butila

{[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil - carbamato (430 mg), 2-[4-(difluorometóxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 - dioxaborolano de terc-butila (348 mg), carbonato de sódio (254 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (174 mg) foram colocados em suspensão dimetoxietano (10 ml) e água (4 ml), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 105° C por 1 hora. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 → 2:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 550 mg, rendimento quantitativo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,80 (3H, s), 4,21 (2H, brs), 6,13 (1H, brs), 6,57 (1H, t, J = 73,2 Hz), 7,06 - 7,09 (2H, m), 7,21 - 7,31 (4H, m), 7,55 - 7,59 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,71 - 8,73 (1H, m).

Exemplo de Referência 181

metil{[5-(4-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-metil}carbamato de terc-butila

- {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil -
 5 carbamato de terc-butila (431 mg), ácido (4-metilpiridin-3-il)borônico (206 mg), hidrogeno carbonato de sódio (253 mg) e tetrakis(trifenil-fosfino)paládio (87 mg) foram adicionados a uma mistura desgaseificada de 1,2-dimetoxietano (8 ml) e água (2 ml), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 80° C por 6 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar,
 10 uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → 0:1) para dar o
 15 composto título como um óleo incolor (rendimento 230 mg, 52 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,11 (3H, s), 2,85 (3H, s), 4,27 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,34 - 7,39 (2H, m), 7,58 - 7,62 (1H, m), 7,94 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,80 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz).

20 Exemplo de Referência 182

3-bromo-2-metilpiridino

- 2-Metilpiridina (46,6 g) foi adicionada às gotas ao cloreto de alumínio (200 g) e a mistura foi agitada a 100° C. a uma mistura foi adicionado às gotas bromo (40,0 g) na mesma temperatura em 1 hora, e a
 25 mistura foi agitada ainda por 30 minutos. Depois de esfriar, a mistura de reação foi vertida em água gelada, ácido clorídrico concentrado foi adicionado até que a mistura estivesse acidificada. A solução obtida foi lavada com acetato de etila, e a camada aquosa foi basificada com um solução aquosa 8 mol/L de hidróxido de sódio. Depois de extração com éter dietílico,

o extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-éter dietílico = 10:1) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 5,09 g, 12 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,67 (3H, s), 6,98 - 7,03 (1H, m), 7,78 - 7,82 (1H, m), 8,40 - 8,44 (1H, m).

Exemplo de Referência 183

metil{[5-(2-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-metil}carbamato de terc-butila

A uma solução de 3-bromo-2-metilpiridina (504 mg) em éter dietílico (15 ml) foi adicionada uma solução 1,62 mol/L (2 ml) de n-butil lítio em hexano a -78°C , e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 15 minutos. A esta foi adicionado triisopropoxiborano (1,22 ml) na mesma temperatura, e a mistura foi obtida foi agitada a 0°C por 1 hora. Metanol (2 ml) foi adicionado à mistura de reação, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. ({5-bromo-1-[(piridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila (432 mg), carbonato de sódio (1,15 g), tetracis(trifenilfosfino)paládio (174 mg), 1,2-dimetoxietano (20 ml) e água (10 ml) foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 105°C por 1 hora. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1) para dar o composto título como um óleo marrom (rendimento 282 mg, 22 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,09 (3H, s), 2,85 (3H, s),

4,27 (2H, brs), 6,14 (1H, brs), 7,10 - 7,14 (1H, m), 7,26 - 7,38 (3H, m), 7,56 - 7,60 (1H, m), 8,54 - 8,56 (1H, m), 8,60 - 8,61 (1H, m), 8,78 - 8,80 (1H, m).

Exemplo de Referência 184

6-metilnicotinamida

5 Uma mistura de 6-metilnicotinato de metila (13,9 g) e amônia aquosa a 28 % (140 ml) foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como um sólido branco (rendimento 8,98 g, 72 %).

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,63 (3H, s), 5,60 - 6,20 (2H, brm), 7,25 - 7,28 (1H, m), 8,04 - 8,07 (1H, m), 8,90 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

Exemplo de Referência 185

6-metilpiridino-3-amina

15 Bromo (1,0 ml) foi adicionado a uma solução aquosa 4 mol/L de hidróxido de sódio (60 ml) a 0° C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 15 minutos. 6-Metilnicotinamida (2,4 g) foi adicionada em 10 minutos, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos e agitada ainda a 75° C por 4 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, e extraída com acetato de etila:THF = 2:1. O extrato
20 foi lavado com uma pequena quantidade de salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. A recristalização do resíduo a partir de acetato de etila-hexano deu o composto título como um sólido amarelo claro (rendimento 0,93 g, 49 %).

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,43 (3H, s), 3,54 (2H, brs), 6,89 - 6,95 (2H, m), 7,99 - 8,01 (1H, m).

Exemplo de Referência 186

Cloreto de 6-metilpiridin-3-ilsulfonila

A uma mistura de 6-metilpiridino-3-amina (449 mg) e ácido clorídrico concentrado (5 ml) foi adicionada uma solução de nitrito de sódio

(857 mg) em água (2 ml) a 0° C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. À mistura foi adicionada uma solução de ácido clorídrico concentrado (2,5 ml), sulfato de cobre (69 mg) e hidrogeno sulfato de sódio (5,08 g) em água (8 ml) a 0° C, e a mistura foi agitada na
 5 temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 10:1) para dar o composto título como um sólido amarelo
 10 claro (rendimento 0,12 g, 15 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,73 (3H, s), 7,40 - 7,43 (1H, m), 8,16 - 8,20 (1H, m), 9,11 - 9,12 (1H, m).

Exemplo de Referência 187

((5-bromo-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metil-
 15 carbamato de terc-butila

A uma solução de [(5-bromo-1H-pirrol-3-il)metil]metil-carbamato de terc-butila (207 mg) em tetraidrofurano (30 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60 % em óleo, 31 mg) a 0° C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. Uma solução (3 ml) de 15-crown-5 (0,16
 20 ml) e cloreto de 6-metilpiridin-3-ilsulfonila (117 mg) em tetraidrofurano foi adicionado na mesma temperatura. Depois de agitar na temperatura ambiente por 30 minutos, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada,
 25 secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1) para dar o composto título como um óleo marrom (rendimento 213 mg, 79 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,66 (3H, s), 2,79 (3H, s),

4,17 (2H, brs), 6,26 (1H, brs), 7,26 - 7,33 (2H, m), 8,03 - 8,07 (1H, m), 9,01 - 9,02 (1H, m).

Exemplo de Referência 188

((5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila

Uma suspensão de ((5-bromo-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila (206 mg), ácido (2-fluoropiridin-3-il)borônico (80 mg), carbonato de sódio (119 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (80 mg) em 1,2-dimetoxietano (5 ml) e água (2,5 ml) foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 105° C por 1 hora. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 87 mg, 41 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,62 (3H, m), 2,82 (3H, s), 4,23 (2H, brs), 6,29 (1H, s), 7,18 - 7,27 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,54 - 7,57 (1H, m), 7,72 - 7,75 (1H, m), 8,26 - 8,27 (1H, m), 8,53 (1H, s).

Exemplo de Referência 189

5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

5-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (3,15 g), ácido (2-fluoropiridin-3-il)borônico (2,83 g), hidrogeno carbonato de sódio (2,53 g) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (870 mg) foram adicionados a uma mistura degaseificada de 1,2-dimetoxietano (80 ml) e água (20 ml), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 80° C por 5 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar, uma solução de hidrogeno carbonato de

sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 → 2:3) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 2,25 g, 68 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,71 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,24 - 7,28 (1H, m), 7,42 - 7,48 (4H, m), 7,62 - 7,68 (1H, m), 7,70 - 7,76 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,28 - 8,31 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Exemplo de Referência 190

5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldeído

5-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (2,25 g) foi dissolvido em metanol (20 ml) e tetraidrofurano (20 ml), uma solução aquosa 8 mol/L de hidróxido de sódio (20 ml) foi adicionada às gotas na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi diluída com salmoura saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. Acetato de etila foi adicionado ao resíduo e cristais insolúveis foram coletados pela filtração para dar o composto título como cristais marrons claros (rendimento 1,03 g, 79 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 6,99 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,43 - 7,48 (1H, m), 7,88 (1H, s), 8,12 - 8,15 (1H, m), 8,27 - 8,34 (1H, m), 9,77 (1H, s), 12,28 (1H, brs).

Exemplo de Referência 191

4-cloro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldeído

5-(2-Fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldeído (610 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 ml), N-clorossuccinimida (641 mg) foi adicionada e a mistura foi agitada a 80° C por 40 minutos. Depois de

esfriar, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 3:2 → 1:1) para dar o composto título como um pó incolor (rendimento 320 mg, 44 %).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,86 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,12 - 8,19 (1H, m), 8,30 - 8,32 (1H, m), 9,80 (1H, s), 12,48 (1H, brs).

10 Exemplo de Referência 192

4-cloro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

A uma solução (20 ml) de 4-cloro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldeído (270 mg) em tetraidrofurano foi adicionada hidreto de sódio (60 % em óleo, 100 mg) na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 30 minutos. 15-Crown-5 (530 mg) foi adicionada às gotas e a mistura foi agitada por 30 minutos. Cloreto de 3-piridilsulfonila (321 mg) foi adicionada, e a mistura foi agitada ainda por 1 hora. A mistura de reação foi diluída com salmoura saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → 1:4), e cristalizado a partir do éter dietílico para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 358 mg, 81 %).

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,35 - 7,39 (1H, m), 7,42 - 7,46 (1H, m), 7,69 - 7,73 (1H, m), 7,76 - 7,82 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,39 - 8,41 (1H, m), 8,64 (1H, dd, $J = 2,5$ Hz, 0,6 Hz), 8,89 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,6 Hz), 9,97 (1H, s).

Exemplo de Referência 193

tributil(2-tienil)estanano

Uma solução (10 ml) de 2-bromotiofeno (1,0 g) em tetraidrofurano foi esfriada até -70° C, e uma solução 1,6 mol/L (4,2 ml) de n-butillítio em hexano foi adicionada às gotas. Depois de agitar na mesma temperatura por 30 minutos, cloreto de tributillítio (2,1 g) foi adicionado às gotas. Depois agitada ainda por 1 hora, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O óleo residual (2,4 g) contendo o composto título foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Exemplo de Referência 194

metil{[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}-carbamato de terc-butila

A uma solução de tributil(2-tienil)estanano (1,1 g) e {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (430 mg) em tolueno foi adicionado tetracis(trifenilfosfino)-paládio (116 mg), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 120° C por 1 hora. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 315 mg, 73 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,83 (3H, s), 4,22 (2H, brs), 6,25 (1H, brs), 7,04 - 7,07 (1H, m), 7,16 - 7,17 (1H, m), 7,27 - 7,31 (2H, m), 7,36 - 7,37 (1H, m), 7,62 - 7,66 (1H, m), 8,58 - 8,59 (1H, m), 8,71 - 8,73 (1H, m).

Exemplo de Referência 195

3-metil-2-(tributilestanil)piridino

Uma solução (10 ml) de 2-bromo-3-metilpiridina (1,0 g) em

tetraidrofurano foi esfriada até -70° C, e uma solução 1,6 mol/L (4,0 ml) de n-butillítio em hexano foi adicionado às gotas. Depois de agitar na mesma temperatura por 15 minutos, cloreto de tributillítio (2,2 g) foi adicionado às gotas. Depois agitada ainda por 1 hora, água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 1,75 g, 79 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,85 - 0,95 (9H, m), 1,11 - 1,17 (6H, m), 1,29 - 1,37 (6H, m), 1,49 - 1,57 (6H, m), 2,36 (3H, s), 6,99 - 7,03 (1H, m), 7,31 - 7,34 (1H, m), 8,52 - 8,54 (1H, m).

Exemplo de Referência 196

metil{[5-(3-metilpiridin-2-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-metil}carbamato de terc-butila

Uma solução de 3-metil-2-(tributilestanil)piridina (1,0 g), {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (563 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (454 mg) em tolueno foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 120° C por 30 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1) para dar o composto título como um óleo incolor (rendimento 129 mg, 22 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,80 (3H, brs), 4,25 (2H, brs), 6,26 (1H, brs), 7,23 - 7,27 (2H, m), 7,39 - 7,44 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,99 - 8,03 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,78 - 8,80 (1H, m), 8,86 - 8,87 (1H, m).

Exemplo de Referência 197

{[5-{2-fluoro-3-[(hidroxiimino)metil]fenil}-1-(piridin-3-

ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila

A uma solução (3 ml) de {[5-(2-fluoro-3-formilafênil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (182 mg) em 2-propanol foram adicionados cloridreto de hidroxilamina (40 mg) e acetato de sódio (47 mg). Depois de agitar na temperatura ambiente por 3 horas, a solução de hidrogênio carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 8:1 → 3:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 150 mg, 80 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,82 (3H, s), 4,24 (2H, s), 6,22 (1H, s), 7,15 - 7,19 (2H, m), 7,31 - 7,35 (2H, m), 7,67 - 7,71 (1H, m), 7,76 - 7,85 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,76 - 8,78 (1H, m), 1H não detectado.

Exemplo de Referência 198

{[5-(3-ciano-2-fluorofênil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila

A uma solução (5 ml) de {[5-{2-fluoro-3-[(hidroxiimino)-metil]fenil}-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (150 mg) em tetraidrofurano foram adicionados trietilamina (93 mg) e cloreto de metanossulfonila (84 mg) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 70° C por 8 horas, e esfriada até a temperatura ambiente. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 8:1 → 3:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro

(rendimento 106 mg, 73 %).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,82 (3H, s), 4,24 (2H, s), 6,28 (1H, brs), 7,25 - 7,40 (3H, m), 7,48 - 7,53 (1H, m), 7,66 - 7,70 (2H, m), 8,62 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,80 - 8,82 (1H, m).

5 Exemplo de Referência 199

{[5-(4-bromo-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila

10 Por uma operação similar como no Exemplo de Referência 79 e usando {[5-bromo-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (430 mg), ácido (4-bromo-3-tienil)borônico (248 mg), carbonato de sódio (254 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (116 mg), o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (rendimento 470 mg, 92 %).

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,84 (3H, brs), 4,26 (2H, brs), 6,21 - 6,22 (1H, m), 7,18 - 7,19 (1H, m), 7,30 - 7,39 (3H, m), 7,63 - 7,67 (1H, m), 8,57 - 8,58 (1H, m), 8,74 - 8,76 (1H, m).

Exemplo de Referência 200

{[5-(4-ciano-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila

20 A uma solução (5 ml) de {[5-(4-bromo-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (470 mg) em N,N-dimetilformamida foram adicionados cianeto de zinco (215 mg) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (212 mg) e a mistura foi suficientemente degaseificada. A mistura foi agitada com aquecimento a 120°C por 18 horas
25 e esfriada até a temperatura ambiente. Água e acetato de etila foram adicionados e a mistura foi filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela

cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 4:1 → 2:1) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 297 mg, 71 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,83 (3H, brs), 4,25 (2H, brs), 6,34 - 6,35 (1H, m), 7,35 - 7,39 (2H, m), 7,48 (1H, br), 7,65 - 7,68 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,53 - 8,54 (1H, m), 8,78 - 8,79 (1H, m).

Exemplo 1

Dicloridreto de N-metil-1-[5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

10 5-Fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (230 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (10 ml), uma solução 2 mol/L (1 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de boroidreto de sódio (76 mg) em metanol (5 ml),
15 e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna
20 em gel de sílica (eluente: acetato de etila-metanol = 1:0 → 1:1) e ainda pela HPLC (ODS, água contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético-acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético = 97:3 → acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético) para dar trifluoroacetato do composto título. O trifluoroacetato obtido foi neutralizado com uma solução de hidrogeno
25 carbonato de sódio saturada aquosa, extraída com acetato de etila, lavada sucessivamente com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (5 ml), um solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato

de etila (1 ml) e etanol (5 ml) foram adicionados, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e cristalizada a partir do acetato de etila-etanol para dar o composto título (rendimento 85 mg, 29 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,97 - 4,00 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,14 - 7,16 (2H, m), 7,35 - 7,45 (3H, m), 7,62 - 7,70 (1H, m), 7,78 - 7,83 (2H, m), 8,47 - 8,48 (1H, m), 8,84 - 8,86 (1H, m), 9,08 (2H, br), 1H não detectado.

Exemplo 2

Cloridreto de 1-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metil-metanamina

1-[(6-Metoxipiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (59 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (5 ml), uma solução 2 mol/L (0,25 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de boroidreto de sódio (19 mg) em metanol (2 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com água e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila-metanol = 1:0 → 1:1) para dar um sal livre (48 mg) do composto título. O sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila (2 ml), um solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (3 ml) foi adicionada, e a mistura foi deixada repousar na temperatura ambiente por 30 minutos. Os cristais precipitados foram coletados pela filtração, lavados com acetato de etila para dar o composto título (rendimento 39 mg, 58 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,91 - 6,94 (1H, m), 7,16 - 7,18 (2H, m), 7,36 - 7,45 (3H, m), 7,59 - 7,63 (1H, m), 7,72 (1H, s), 8,09 - 8,10 (1H, m), 8,91 (2H, br).

Exemplo 3

Dicloridreto de N-metil-1-{1-[6-(metilamino)piridin-3-ilsulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

Por uma reação similar como no Exemplo 2 e usando 1-(6-cloro-3-piridinossulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (100 mg), o composto título foi obtido (rendimento 58 mg, 47 %).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,50 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,95 - 3,99 (2H, m), 6,39 - 6,42 (2H, m), 7,20 - 7,23 (3H, m), 7,35 - 7,43 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,82 - 7,85 (2H, m), 9,00 (2H, br), 1H não detectado.

10 Exemplo 4

Dicloridreto de N-metil-1-{1-[2-(metilamino)piridin-3-ilsulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

1-(2-Cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (173 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), uma solução 2 mol/L (1,25 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi adicionada a uma solução (2 ml) de boroidreto de sódio (76 mg) em metanol, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. Uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila $\rightarrow$ acetato de etila-metanol = 1:4) para dar um sal livre do composto título. A uma solução (3 ml) do sal livre obtido em etanol foi adicionada um solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título (rendimento 126 mg, 59 %).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,50 (3H, s), 2,77 (3H, d, $J = 4,5$ Hz),

3,95 - 3,99 (2H, m), 4,80 (1H, br), 6,28 - 6,30 (1H, m), 6,41 - 6,47 (2H, m), 7,10 - 7,19 (3H, m), 7,32 - 7,44 (3H, m), 7,88 (1H, s), 8,25 - 8,27 (1H, m), 9,19 (2H, br).

Exemplo 5

- 5 Cloridreto de N-metil-1-{1-[2-(metilamino)pirimidin-5-ilsulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il} metanamina

Por uma reação similar como no Exemplo 2 e usando 1-(2-cloropirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (100 mg), o composto título foi obtido (rendimento 64 mg, 57 %).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,50 (3H, s), 2,80 - 2,82 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,47 (1H, s), 7,23 - 7,26 (2H, m), 7,39 - 7,43 (3H, m), 7,66 - 7,67 (1H, m), 7,96 - 7,97 (1H, m), 8,11 - 8,12 (1H, m), 8,48 - 8,52 (1H, m), 8,97 (2H, br).

Exemplo 6

- 15 Dicloridreto de N-metil-1-[2-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por uma reação similar como no Exemplo 2 e usando 2-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (235 mg), um aduto de etanol (1 equivalente) do composto título foi obtido como um sólido (rendimento 110 mg, 39 %).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1,06 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,43 - 2,50 (6H, m), 3,44 (2H, dd, $J = 14,1, 7,2$ Hz), 3,91 - 3,94 (2H, m), 6,47 (1H, s), 7,21 - 7,43 (2H, m), 7,36 - 7,41 (3H, m), 7,56 - 7,63 (1H, m), 7,82 - 7,88 (1H, m), 8,53 (1H, s), 8,87 - 8,93 (3H, m), 2H não detectado.

- 25 Exemplo 7

Dicloridreto de N-metil-1-[1-(2-metilpirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-metanamina

1-[(2-Metil-5-pirimidino)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (148 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (10 ml), uma

solução 2 mol/L (1,25 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de boroidreto de sódio (95 mg) em metanol (3,0 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml), bicarbonato de di-terc-butila (0,55 g), hidrogeno carbonato de sódio (0,25 g) e água (10 ml) foram adicionados, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml), dióxido de manganês (75 % produto quimicamente tratado, 1,5 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar um óleo. O óleo obtido foi dissolvido em etanol (1 ml), um solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para dar um sólido (67 mg). A recristalização a partir do etanol deu o composto título como um sólido incolor (rendimento 34 mg, 18 %).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,53 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,18 - 7,20 (2H, m), 7,38 - 7,47 (3H, m), 7,76 - 7,77 (1H, m), 8,59 (2H, s), 8,88 (2H, br), 1H não detectado.

Exemplo 8

Fumarato de 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

5-(2-Fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (1,52 g) foi dissolvido em metanol (30 ml), um solução a 40 % de metilamina metanol (3,57 g) foi adicionada na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 30 minutos. Boroidreto de sódio (523 mg) foi adicionado na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 10 minutos. 1 mol/L de ácido clorídrico (50 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada por 5 minutos. A mistura de reação foi basificada com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila-metanol = 1:0 → 7:3) para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 1,30 g). O sal livre obtido (750 mg) foi dissolvido em acetato de etila (30 ml), uma solução de ácido fumárico (278 mg) em metanol (3 ml) foi adicionada às gotas na temperatura ambiente. Depois de agitar por 30 minutos, os cristais obtidos foram coletados pela filtração, e lavados com acetato de etila para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 912 mg, 74 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,43 (3H, s), 3,87 (2H, s), 6,47 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 - 7,13 (1H, m), 7,19 - 7,26 (2H, m), 7,49 - 7,56 (1H, m), 7,59 - 7,64 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,86 - 7,90 (1H, m), 8,56 - 8,57 (1H, m), 8,87 - 8,89 (1H, m), 3H não detectado.

ponto de fusão 201 a 203° C

Exemplo 9

Dicloridreto de N-metil-1-{1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metanamina

1-(Piridin-3-ilsulfonil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-

carbaldeído (340 mg) foi dissolvido em etanol (34 ml), um solução a 40 % de metilamina metanol (695 mg) foi adicionada na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 30 minutos. Boroidreto de sódio (102 mg) foi adicionado na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 10 minutos. 1 mol/L de ácido clorídrico (10 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada por 5 minutos. A mistura de reação foi basificada com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila-metanol = 1:0 → 7:3) e dissolvido em acetato de etila (5 ml). Uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado a partir do acetato de etila para dar o composto título como cristais vermelhos claros (rendimento 288 mg, 69 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,47 (3H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,18 - 7,21 (1H, m), 7,63 - 7,81 (4H, m), 7,91 - 8,00 (2H, m), 8,58 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,90 - 8,92 (1H, m), 9,48 - 9,57 (2H, m), 1H não detectado.

Exemplo 10

Dicloridreto de N-metil-1-[4-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por uma reação similar como no Exemplo 2 e usando 4-metil-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (171 mg), o composto título foi obtido (rendimento 110 mg, 50 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,79 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,96 - 4,00 (2H, m), 6,98 - 7,01 (2H, m), 7,36 - 7,43 (3H, m), 7,55 - 7,60 (1H, m), 7,79 - 7,82 (2H, m), 8,43 - 8,44 (1H, m), 8,84 - 8,86 (1H, m), 9,13 (2H, br), 1H não detectado.

Exemplo 11

Cloridreto de N-metil-1-[4-metil-5-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

4-Metil-5-fenil-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído

- 5 (262 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), uma solução 2 mol/L (1,0 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi adicionada a uma solução (5 ml) de boroidreto de sódio (76 mg) em metanol, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. Água foi adicionada, e a
- 10 mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila-metanol = 1:0 → 1:1) e ainda pela HPLC (ODS, água contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético-acetonitrila
- 15 contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético = 9:1 → acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético) para dar trifluoroacetato do composto título. O trifluoroacetato obtido foi neutralizado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, extraída com acetato de etila, lavada sucessivamente com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada
- 20 aquosa, água e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (3 ml), um solução 4 mol/L (2 ml) de cloreto de hidrogênio em acetato de etila foi adicionada. Depois deixando repousar na temperatura ambiente por 30 minutos, o precipitado foi coletado pela filtração e lavado
- 25 com acetato de etila para dar o composto título (rendimento 141 mg, 47 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,79 (3H, s), 2,59 (3H, s), 4,01 (2H, s), 6,88 - 6,90 (2H, m), 7,27 - 7,45 (4H, m), 7,71 - 7,74 (2H, m), 7,95 - 7,99 (1H, m), 8,68 - 8,70 (1H, m), 8,88 (2H, br).

Exemplo 12

Dicloridreto de 1-{1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

1-[(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (294 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (5 ml), uma
 5 solução 2 mol/L (1,0 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi aquecida a 40° C, e a mistura foi agitada ainda por 4 horas. A mistura de reação foi adicionada a uma solução (5 ml) de boroidreto de sódio (76 mg) em metanol, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. Água foi
 10 adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 9:1 → 0:1) para dar um sal livre do composto título. A uma solução (3 ml) do sal
 15 livre obtido em acetato de etila foi adicionada uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml). Depois deixada repousar na temperatura ambiente por 30 minutos, o precipitado foi coletado pela filtração, e lavado com acetato de etila para dar o composto título (rendimento 196 mg, 53 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,79 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,60 (3H, m), 3,45 (3H, s), 3,95 - 3,99 (2H, m), 4,86 (1H, br), 6,99 - 7,01 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,32 - 7,39 (3H, m), 7,59 (1H, s), 8,96 (2H, br).

Exemplo 13

cloridreto de 1-{1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

25 Por uma reação similar como no Exemplo 12 e usando 1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (378 mg), o composto título foi obtido como um sólido (rendimento 238 mg, 55 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,67 (3H, s), 1,79 (3H, s), 2,58 (3H,

s), 3,67 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,97 - 6,99 (2H, m), 7,33 - 7,41 (3H, m), 7,73 (1H, s), 8,90 (2H, br).

Exemplo 14

Cloridreto de 1-{1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}- N-metilmetanamina

Usando 1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (295 mg), um sal livre (297 mg) do composto do Exemplo 13 foi obtido como um óleo. O óleo obtido foi dissolvido em tolueno (10 ml) e metanol (10 ml), paládio a 10 % em carbono (50 % contendo água, 30 mg) e solução a 20 % de etóxido de sódio-etanol (309 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em solução de acetato de etila (5 ml) e uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada. Depois deixando repousar na temperatura ambiente por 30 minutos, o precipitado foi coletado pela filtração, e lavado com acetato de etila para dar o composto título (rendimento 221 mg, 72 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,80 (3H, s), 1,90 (3H, s), 2,59 (3H, m), 3,63 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,99 - 7,02 (2H, m), 7,35 - 7,40 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,66 (1H, s), 8,87 (2H, br).

Exemplo 15

Trifluoroacetato de 1-{1-[(2,4 -dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução (1 ml) de 1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-sulfonil]-4-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (27,7 mg) em tetraidrofurano foi adicionada uma solução 2 mol/L (0,1 ml) de metilamina em tetraidrofurano, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi adicionada a uma solução (1 ml) de boroidreto

de sódio (7,6 mg) em metanol, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela HPLC (ODS, água contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético-acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético (97:3) → acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético sozinho), e triturado com éter diisopropílico para dar o composto título como um sólido (rendimento 12,1 mg, 33 %).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,80 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,62 (3H, s), 4,03 (2H, s), 7,05 - 7,07 (2H, m), 7,37 - 7,44 (3H, m), 7,67 (1H, s), 8,62 (2H, br).

Exemplo 16

15 Cloridreto de [5-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A uma solução de 5-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (382 mg) em metanol (5 ml) e tetraidrofurano (2 ml) foi adicionada uma solução a 40 % metilamina metanol (1,1 ml), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. Boroidreto de sódio (51 mg) foi adicionado à mistura de reação, e a mistura foi agitada ainda por 15 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa (50 ml) foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila) para dar um sal livre do composto título (rendimento 342

mg). A uma solução de sal livre obtido (336 mg) em etanol (5 ml) foi adicionada uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (5,0 ml), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi
 5 recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como cristais brancos (rendimento 197 mg, 46 %).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,76 (3H, s), 2,59 (3H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,01 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,03 - 7,08 (1H, m), 7,21 - 7,28 (2H, m), 7,51 - 7,64 (2H, m), 7,82 - 7,86 (2H, m), 8,53 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,80 - 8,89 (3H, m).

10 Exemplo 17

Cloridreto de 1-[1-(2-cloropiridin-3-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A uma solução (3 ml) de {[1-(2-cloro-3-piridinossulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (70 mg) em acetato
 15 de etila foi adicionada uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi cristalizado a partir do etanol-acetato de etila para dar o composto título (rendimento 29 mg, 49 %).

20 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,56 (3H, s), 4,04 (2H, s), 6,48 (1H, s), 6,99 - 7,02 (2H, m), 7,25 - 7,36 (4H, m), 7,66 - 7,69 (1H, m), 7,83 (1H, s), 8,60 - 8,62 (1H, m), 8,79 (2H, br).

Exemplo 18

5-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)pirimidino-2-amina

25 A uma solução (4 ml) de 1-(2-cloropirimidin-5-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (139 mg) em tetraidrofurano foi adicionada uma solução 0,5 mol/L de amônia-dioxano (4 ml). Depois de agitar na temperatura ambiente por 1 hora, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato

foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em um tetraidrofurano (5 ml), uma solução 2 mol/L (0,75 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura de reação foi adicionada a uma solução (2 ml) de boroidreto de sódio (38 mg) em metanol, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 5 minutos. Uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela HPLC (ODS, água contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético-acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético = 9:1 →acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético) para dar trifluoroacetato do composto título. O trifluoroacetato obtido foi neutralizado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, extraída com acetato de etila, lavada sucessivamente com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e os cristais cristalizado foram lavados com éter diisopropílico para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 23 mg, 17 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,27 (3H, s), 3,52 (2H, s), 6,31 (1H, s), 7,26 - 7,40 (6H, m), 7,94 (2H, br), 8,00 (2H, s), 1H não detectado.

Exemplo 19

Dicloridreto de 1-[(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução de 1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-ilsulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (242 mg) em tetraidrofurano (10 ml) foi esfriada até -78° C, uma solução 1,5 mol/L (2,0 ml) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno foi adicionada

com agitação. Depois de agitar na mesma temperatura por 1 hora, a mistura foi aquecida até -20°C em 1 hora. Água (30 ml) foi adicionada e, depois de agitar na mesma temperatura por 5 minutos, a mistura foi deixada aquecer a 0°C em 10 minutos. Acetato de etila (20 ml) foi adicionada e, depois de

5 agitar na mesma temperatura por 15 minutos, a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura de reação em um estado de gel foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi separada do filtrado, lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O

10 resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (50 ml), dióxido de manganês (75 % de produto quimicamente tratado, 2,0 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano

15 absoluto (5 ml), uma solução 2 mol/L (0,6 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de boroidreto de sódio (45 mg) em metanol (2 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. A mistura de reação foi diluída com

20 acetato de etila, lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), bicarbonato de di-terc-butila (0,22 g), hidrogeno carbonato de sódio (84 mg) e água (5 ml) foram adicionados, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de

25 reação foi diluída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml), dióxido de manganês (75 % do produto quimicamente tratado, 1,0 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 dias. A mistura de reação

foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 0:1) para dar um óleo. O óleo obtido foi dissolvido em etanol (1 ml), e uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionado. Depois de agitar na temperatura ambiente por 2 horas, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi triturado com acetato de etila-etanol para dar o composto título como um sólido marrom (rendimento 8,5 mg, 3 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 4,02 - 4,05 (2H, m), 6,49 (1H, s), 7,16 - 7,19 (2H, m), 7,32 - 7,44 (3H, m), 7,79 (1H, s), 7,92 - 7,99 (2H, m), 8,29 - 8,30 (1H, m), 8,97 (2H, br), 9,23 - 9,24 (1H, m), 1H não detectado.

Exemplo 20

Fumarato de N-metil-1-[5-fenil-1-(piridazin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução de 5-fenil-1-(piridazin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (567 mg) em tetraidrofurano (16 ml) foi esfriada até -78° C, uma solução 1,5 mol/L (6,4 ml) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno foi adicionada com agitação. A mistura de reação aquecida até -20° C em 1 hora. Água (75 ml) foi adicionada, e depois de agitar na mesma temperatura por 5 minutos, a mistura foi deixada aquecer a 0° C em 10 minutos. Acetato de etila (75 ml) foi adicionado, e depois de agitar na mesma temperatura por 15 minutos, a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi separada do filtrado, lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml), dióxido de manganês (75 %

do produto quimicamente tratado, 5,0 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano absoluto (15 ml). Uma solução 2 mol/L (1,5 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura de reação foi adicionada a uma solução de boroidreto de sódio (66 mg) em metanol (5 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 20 minutos. Uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela HPLC (ODS, água contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético-acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético = 9:1 → acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético) para dar trifluoroacetato do composto título. O trifluoroacetato obtido foi neutralizado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, extraído com acetato de etila, lavada sucessivamente com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para dar um sal livre (59 mg) do composto título. O sal livre obtido (59 mg) foi dissolvido em metanol (2 ml) e acetato de etila (2 ml), e ácido fumárico (21 mg) foram adicionados. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e a recristalização a partir do acetato de etila-metanol deu o composto título como um sólido amarelo claro (rendimento 41 mg, 6 %).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,42 (3H, s), 3,82 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,47 (2H, s), 7,09 - 7,12 (2H, m), 7,29 - 7,38 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,80 - 7,83 (1H, m), 7,91 - 7,96 (1H, m), 9,48 - 9,50 (1H, m), 3H não detectado.

Exemplo 21

Fumarato de N-metil-1-[1-(5-metil-3-piridinossulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metanamina

A uma solução (5 ml) de {[1-(6-cloro-5-metil-3-piridinossulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (237 mg) em tetraidrofurano foi adicionada hidrazina (160 mg) na temperatura ambiente com agitação. Depois de agitar na mesma temperatura por 3 horas, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml), dióxido de manganês (75 % do produto quimicamente tratado, 1,0 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar um óleo. O óleo obtido foi dissolvido em etanol (2 ml), e uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada. Depois de agitar na temperatura ambiente por 2 horas, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo (93 mg) foi dissolvido em etanol (3 ml), e ácido fumárico (29 mg) foi adicionado. Depois deixando repousar na temperatura ambiente por 30 minutos, os cristais precipitados foram coletados pela filtração e lavados com metanol para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 91 mg, 40 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,27 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,75 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,47 (2H, s), 7,15 - 7,17 (2H, m), 7,36 - 7,45 (4H, m), 7,58 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,68 (1H, s), 3H não detectado.

Exemplo 22

Cloridreto de 5-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)-piridin-2-ol

{[1-(6-cloro-3-piridinossulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]-

- 5 metil}metilcarbamato de terc-butila (175 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), uma solução aquosa 8 mol/L de hidróxido de sódio (3,8 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada a 50° C por 2 dias. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio
- 10 anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 0:1) para dar um sal livre do composto título. A uma solução (1 ml) do sal livre obtido em etanol foi adicionada uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml). Depois de agitar na temperatura
- 15 ambiente por 4 horas, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi cristalizado a partir do etanol-acetato de etila para dar o composto título (rendimento 40 mg, 27 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,97 - 4,01 (2H, m), 6,32 - 6,36 (1H, m), 6,47 (1H, s), 7,20 - 7,23 (4H, m), 7,37 - 7,48 (3H, m), 7,66

20 (1H, s), 8,94 (2H, br), 12,35 (1H, br).

Exemplo 23

Cloridreto de 5-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)-piridino-2-carbonitrila

- 25 Sob uma atmosfera de argônio, uma mistura de {[1-(6-cloro-3-piridinossulfonil)-5-fenil-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (100 mg), cianeto de zinco (II) (51 mg), tetracis-(trifenilfosfino)paládio (50 mg) e N,N-dimetilformamida (4 ml) foi agitada a 100° C por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada sucessivamente com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e

salmoura saturada e secada em sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 7:3) para dar um óleo. O óleo obtido foi dissolvido em acetato de etila (2 ml), e
 5 uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml) foi adicionada. Depois de agitar na temperatura ambiente por 1 hora, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi cristalizado a partir do etanol para dar o composto título (rendimento 57 mg, 68 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,52 (1H, s), 7,15 - 7,17 (2H, m), 7,37 - 7,47 (3H, m), 7,79 (1H, s), 8,04 - 8,07 (1H, m),
 10 8,22 - 8,24 (1H, m), 8,61 - 8,62 (1H, m), 9,03 (2H, br).

Exemplo 24

Dicloridreto de N-metil-1-{1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

15 ({[1-(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-metil)metilcarbamato de terc-butila (113 mg) foi dissolvido em etanol (2 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado a
 20 partir de etanol para dar o composto título (rendimento 40 mg, 38 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 - 2,53 (6H, m), 3,97 - 3,99 (2H, m), 6,46 (1H, s), 7,16 - 7,18 (2H, m), 7,38 - 7,44 (4H, m), 7,65 - 7,75 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,98 (2H, br), 1H não detectado.

Exemplo 25

25 Cloridreto de N-metil-1-[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por uma operação similar como no Exemplo 24 e usando {[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil-carbamato de terc-butila (182 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores

(rendimento 64 mg, 41 %).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,60 (3H, s), 3,98 (2H, brs), 6,57 (1H, brs), 7,00 (1H, brd, J = 4,5 Hz), 7,16 (1H, brs), 7,26 - 7,31 (2H, m), 7,70 (2H, brs), 8,61 (1H, brs), 8,73 (1H, brs), 9,86 (2H, brs).

5 Exemplo 26

Dicloridreto de 1-[5-(4-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

{[5-(4-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (293 mg) foi dissolvido em diclorometano (1 ml), ácido trifluoroacético (1 ml) foi adicionado a 0° C, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A solução de reação foi basificada pela adição às gotas a uma solução aquosa a 6 % de hidrogeno carbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → 1:9) para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo claro. O sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila (5 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etila-etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 110 mg, 40 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,47 - 2,51 (3H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,52 - 6,53 (1H, m), 7,15 - 7,26 (4H, m), 7,57 - 7,61 (1H, m), 7,79 - 7,85 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,85 - 8,87 (1H, m), 9,22 (2H, br), 1H não detectado.

Exemplo 27

Dicloridreto de N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por uma operação similar como no Exemplo 26 e usando metil{[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-

carbamato de terc-butila (210 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 67 mg, 34 %). Mais especialmente, metil{[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-carbamato de terc-butila (210 mg) foi dissolvido em diclorometano (2 ml), ácido trifluoroacético (1 ml) foi adicionado a 0° C, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A solução de reação foi basificada pela adição às gotas a uma solução aquosa a 6 % de hidrogeno carbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → 1:9) para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo claro. O sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila (5 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etila-etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 67 mg, 34 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,80 (3H, s), 2,49 - 2,53 (3H, m), 4,00 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,13 - 7,22 (2H, m), 7,33 - 7,39 (1H, m), 7,59 - 7,63 (1H, m), 7,80 - 7,85 (2H, m), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88 - 8,90 (1H, m), 9,27 (2H, br), 1H não detectado.

ponto de fusão 196 a 200° C

Exemplo 28

Dicloridreto de 1-[5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por uma operação similar como no Exemplo 26 e usando {[5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-

il]metil}metilcarbamato de terc-butila (216 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 81 mg, 40 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,80 (3H, s), 2,49 - 2,51 (3H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,85 - 6,90 (1H, m), 6,98 - 7,12 (2H, m), 7,61 - 7,65 (1H, m), 7,81 - 7,88 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,89 - 8,91 (1H, m), 9,29 (2H, br), 1H não detectado.

Exemplo 29

Dicloridreto de N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

10 Por uma operação similar como no Exemplo 26 e usando metil{[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-carbamato de terc-butila (200 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 125 mg, 67 %). Mais especialmente, metil{[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-carbamato de terc-butila (200 mg) foi dissolvida em diclorometano (1 ml), ácido trifluoroacético (1 ml) foi adicionado a 0° C, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A solução de reação foi basificada pela adição às gotas a uma solução aquosa a 6 % de hidrogeno carbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → 1:9) para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo claro. O sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila (5 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etila-etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 125 mg, 67 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,71 (3H, s), 2,49 - 2,51 (3H, m), 3,98 (2H, t, J = 5,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,16 - 7,23 (2H, m), 7,58 - 7,62

(1H, m), 7,79 - 7,86 (2H, m), 8,50 - 8,51 (1H, m), 8,87 - 8,89 (1H, m), 9,30 (2H, br), 1H não detectado.

ponto de fusão 178-181° C

Exemplo 30

5 Cloridreto de 3-[4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il]benzonitrila

Por uma operação similar como no Exemplo 26 e usando {[5-(3-cianofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil-carbamato de terc-butila (298 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores
10 (rendimento 132 mg, 52 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,48 - 2,51 (3H, m), 3,98 (2H, brs), 6,65 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,51 - 7,65 (4H, m), 7,85 - 7,95 (3H, m), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88 - 8,90 (1H, m), 9,25 (2H, br).

Exemplo 31

15 Dicloridreto de 1-[5-(2-clorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por uma operação similar como no Exemplo 26 e usando {[5-(2-clorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil-carbamato de terc-butila (171 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores
20 (rendimento 74 mg, 46 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, br), 4,01 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,40 (1H, br), 6,55 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,13 - 7,16 (1H, m), 7,35 - 7,40 (1H, m), 7,47 - 7,51 (2H, m), 7,61 - 7,65 (1H, m), 7,84 - 7,93 (2H, m), 8,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,89 - 8,91 (1H, m), 9,23 (2H, br).

25 Exemplo 32

Dicloridreto de 1-[5-(2,4-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por uma operação similar como no Exemplo 26 e usando {[5-(2,4-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil-

carbamato de terc-butila (110 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 58 mg, 56 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,48 - 2,51 (3H, m), 3,98 (2H, t, J = 5,7 Hz), 6,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13 - 7,17 (2H, m), 7,28 - 7,36 (1H, m),
5 7,62 - 7,66 (1H, m), 7,86 - 7,95 (2H, m), 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 - 8,91 (1H, m), 9,31 (2H, br), 1H não detectado.

Exemplo 33

Cloridreto de 1-[5-(2,5-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

10 Por uma operação similar como no Exemplo 26 e usando {[5-(2,5-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil-carbamato de terc-butila (105 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 39 mg, 43 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 - 2,51 (3H, m), 3,99 (2H, brs),
15 6,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,00 - 7,06 (1H, m), 7,27 - 7,44 (2H, m), 7,63 - 7,67 (1H, m), 7,86 (1H, br), 7,94 - 7,97 (1H, m), 8,65 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,90 - 8,92 (1H, m), 9,08 (2H, m).

Exemplo 34

20 Dicloridreto de 1-[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por uma operação similar como no Exemplo 26 e usando {[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (103 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 32 mg, 33 %).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,47 - 2,52 (3H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,10 (1H, br), 6,64 (1H, brs), 7,15 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,34 - 7,36 (1H, m), 7,50 - 7,53 (1H, m), 7,62 - 7,67 (1H, m), 7,88 (1H, brs), 7,95 - 7,98 (1H, m), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,90 (1H, d, J = 4,8 Hz), 9,33 (2H, br).

Exemplo 35

Cloridreto de 1-[5-(3-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

{[5-(3-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-metil}metilcarbamato de terc-Butila (280 mg) foi dissolvido em acetato de etila (3 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (6 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 16 horas. A solução de reação foi basificada pela adição às gotas a uma solução aquosa a 6 % de hidrogeno carbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila-hexano=1:1 → 9:1) para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo claro. O sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila, uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila foi adicionada, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado a partir do acetato de etila e hexano, e recristalização a partir de acetato de etila-etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 84 mg, 35 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,49 - 2,51 (3H, m), 3,97 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,98 - 7,02 (2H, m), 7,27 - 7,33 (1H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,58 - 7,62 (1H, m), 7,80 - 7,87 (2H, m), 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,86 - 8,88 (1H, m), 9,06 (2H, br).

Exemplo 36

Fumarato de 1-[5-(2-fluorofenil)-2-metil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Uma suspensão de {[5-bromo-2-metil-1-(piridin-3-il-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (369 mg), ácido (2-fluorofenil)borônico (234 mg), carbonato de sódio (265 mg) e tetrakis(trifenilfosfino)paládio (48,9 mg) em 1,2-dimetoxietano (15 ml) e água

(7,5 ml) foi agitada a 105° C por 12 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, 5 secado em sulfato de magnésio anidro, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:4) para dar um óleo. O óleo obtido foi dissolvida em etanol (5 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada na 10 temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi neutralizado pela adição de uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa (50 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato foi lavado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secada em 15 sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila), e ainda pela HPLC (ODS, água contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético-acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético =9:1 → acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético) para dar 20 trifluoroacetato do composto título. O trifluoroacetato obtido foi neutralizado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado sucessivamente com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi 25 evaporado sob pressão reduzida para dar um sal livre do composto título (rendimento 65 mg). O sal livre (62 mg) foi dissolvido em acetato de etila (2 ml), uma solução de ácido fumárico (17 mg) em metanol (2 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada por 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado a partir de

etanol para dar o composto título como cristais brancos (rendimento 25 mg, 7 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆)δ: 2,35 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,75 (2H, s), 6,46 (3H, s), 7,20 - 7,28 (3H, s), 7,44 - 7,52 (1H, m), 7,63 - 7,67 (1H, m), 7,88 - 7,92 (1H, m), 8,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88 - 8,90 (1H, m), 3H não detectado.

Exemplo 37

Cloridreto de N-metil-1-(5-fenil-1-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)metanamina

10 A uma solução de 5-fenil-1-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-sulfonil}-1H-pirrol-3-carbaldeído (137 mg) em tetraidrofurano absoluto (5 ml) foi adicionada na temperatura ambiente, uma solução 2 mol/L (0,36 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada por 16 horas. Boroidreto de sódio (27 mg) e metanol (2 ml) foram adicionados, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 2 minutos. Uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (5 ml), 20 bicarbonato de di-terc-butila (218 mg), água (2 ml) e hidrogeno carbonato de sódio (84 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão 25 reduzida. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml), dióxido de manganês (75 % produto quimicamente tratado, 1,0 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado pela

cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1), frações contendo um material mostrando valor de R_f 0,46 (eluente: hexano-acetato de etila = 3:1) pela análise de TLC foram coletados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em etanol (1 ml), e uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada. Depois de agitar na temperatura ambiente por 2 horas, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela HPLC (ODS, água contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético-acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético = 97:3 → acetonitrila contendo 0,1 % de ácido trifluoroacético) para dar trifluoroacetato do composto título. O trifluoroacetato obtido foi neutralizado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, extraído com acetato de etila, lavado sucessivamente com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada e secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (1 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. A recristalização a partir de etanol deu o composto título (rendimento 23 mg, 15 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,49 (1H, s), 7,13 - 7,15 (2H, m), 7,37 - 7,48 (3H, m), 7,80 - 7,87 (2H, m), 8,72 (2H, br), 8,86 (1H, s), 9,33 (1H, s).

Exemplo 38

Dicloridreto de N-metil-1-{1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

Por uma reação similar como no Exemplo 12 e usando 1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-carbaldeído (180 mg), o composto título foi obtido como um sólido (rendimento 110 mg, 48 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,37 (3H, s), 2,53 - 2,57 (3H, m), 4,02

- 4,10 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,11 - 7,35 (4H, m), 7,44 - 7,46 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,61 - 8,62 (1H, m), 9,07 (2H, br), 1H não detectado.

Exemplo 39

5 Fumarato 1-[5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

5-(2,6-Difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (250 mg) foi adicionado a uma mistura de uma solução 40 % metilamina metanol (560 mg) e metanol (5 ml) na temperatura ambiente, e a
10 mistura foi agitada por 30 minutos. Boroidreto de sódio (41 mg) foi adicionado à mistura de reação e a mistura foi agitada por 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida a 30° C. O resíduo foi extraído com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em
15 sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila), dissolvida em etanol (5 ml), e uma solução de ácido fumárico (84 mg) em etanol (5 ml) foi adicionada para permitir a cristalização para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 229 mg, 67
20 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,43 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,48 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,12 - 7,18 (2H, m), 7,55 - 7,66 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,93 - 7,97 (1H, m), 8,61 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,90 (1H, dd, J = 4,7, 1,5 Hz), 3H não detectado.

25 Exemplo 40

Dicloridreto de 1-[5-(4-cicloexilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A uma solução de 5-(4-cicloexilfenil)-1-(piridin-3-il-sulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (0,78 g) em metanol (20 ml) foram adicionados

cloreto de metil amônio (1,61 g) e cianoboroidreto de sódio (0,49 g), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi
 5 extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 3:2 → 0:1) para dar um óleo (0,39 g). O óleo foi dissolvido em acetato de etila (3 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto
 10 de hidrogênio-acetato de etila (1,5 ml) foi adicionada, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. A cristalização a partir de metanol-acetato de etila deu o composto título como cristais (rendimento 0,41 g, 43 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,20 - 1,46 (5H, m), 1,68 - 1,88 (5H, m), 2,45 - 2,59 (1H, m), 2,48 (3H, s), 3,97 (2H, d, J = 5,3 Hz), 6,48 (1H, s),
 15 7,04 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 - 7,57 (1H, m), 7,73 - 7,79 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,83 (1H, d, J = 4,7 Hz), 9,17 (2H, s), 1H não detectado.

Exemplo 41

Dicloridreto de 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-
 20 metilmetanamina

Por uma reação similar como no Exemplo 12 e usando 4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (121 mg), o composto título foi obtido como um sólido incolor (rendimento 30,7 mg, 20 %). Mais especialmente, 4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-
 25 carbaldeído (121 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (5 ml), uma solução 2 mol/L (0,22 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. Uma solução (2 ml) de boroidreto de sódio (28 mg) em metanol foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. Uma solução

aquosa de hidrogeno carbonato de sódio foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila → acetato de etila-metanol = 1:4) para dar um sal livre do composto título. A uma solução (2 ml) do sal livre obtido em etanol foi adicionada uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml). Depois deixando repousar na temperatura ambiente por 30 minutos, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 30,7 mg, 20 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,56 - 2,59 (3H, m), 4,03 - 4,05 (2H, m), 7,14 - 7,16 (2H, m), 7,41 - 7,48 (3H, m), 7,53 - 7,62 (1H, m), 7,80 - 7,85 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88 - 8,89 (1H, m), 9,07 (2H, br), 1H não detectado.

ponto de fusão 201 a 203° C

Exemplo 42

1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metil-metanamina

4-Fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (0,27 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), uma solução 2 mol/L (0,8 ml) de metilamina em tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. Boroidreto de sódio (91 mg) e metanol (7 ml) foram adicionados, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por mais 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi secado em sulfato de magnésio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de

sílica básica (hexano-acetato de etila = 19:1 → 0:1). A operação mencionada acima foi repetida para dar o composto título (0,22 g, rendimento 39 %) como um sólido incolor.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,48 (3H, s), 3,63 (2H, s), 7,22 - 7,42 (7H, m), 7,56 - 7,60 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,73 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 1H não detectado.

ponto de fusão 98 a 99° C

Exemplo 43

0,5 fumarato de 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

1-[4-Fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina (32 mg) foi dissolvida em etanol (2 ml), ácido fumárico (10 mg) foi adicionado, e a mistura foi repousada na temperatura ambiente por 1 hora. O precipitado foi coletado pela filtração para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 16 mg, 42 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,30 (3H, s), 3,60 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,18 - 7,21 (2H, m), 7,39 - 7,50 (4H, m), 7,57 - 7,61 (1H, m), 7,79 - 7,83 (1H, m), 8,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,87 (1H, dd, J = 5,1, 1,8 Hz), 2H não detectado.

ponto de fusão 163 a 166° C

Exemplo 44

Dicloridreto de 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Por uma reação similar como no Exemplo 12 e usando 5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldeído (134 mg), o composto título foi obtido como um sólido incolor (rendimento 96,1 mg, 57 %). Mais especialmente, 5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldeído (134 mg) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), uma solução 2 mol/L (0,6 ml) de metilamina em

tetraidrofurano foi adicionada, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. Uma solução (5 ml) de boroidreto de sódio (76 mg) em metanol foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. Uma solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila → acetato de etila-metanol = 1:4) para dar um sal livre do composto título. A uma solução (2 ml) do sal livre obtido em etanol foi adicionada uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml). Depois deixada repousar na temperatura ambiente por 30 minutos, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como um sólido incolor (rendimento 96,1 mg, 57 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 - 2,56 (6H, m), 3,97 - 4,02 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,08 - 7,11 (1H, m), 7,22 - 7,26 (2H, m), 7,47 - 7,60 (2H, m), 7,76 - 7,82 (2H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,04 (2H, br), 1H não detectado.

ponto de fusão 212 a 213° C

Exemplo 45

Cloridreto de 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por uma reação similar como no Exemplo 12 e usando 5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (183 mg), o composto título foi obtido como um sólido incolor (rendimento 78,3 mg, 37 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,54 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,00 - 7,04 (1H, m), 7,11 - 7,19 (2H, m), 7,46 - 7,51 (1H, m), 7,57 - 7,60 (1H, m), 7,74 - 7,78 (2H, m), 8,03 - 8,08 (1H, m), 8,70 - 8,85 (3H,

m).

Exemplo 46

Fumarato de 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

- 5 A uma solução (3 ml) de 5-(2-fluorofenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-carbaldeído (217 mg) em tetraidro-furano foram adicionados um solução a 40 % de metilamina metanol (152 mg) e metanol (1 ml) na temperatura ambiente. Depois de agitar na temperatura ambiente por 1 hora, boroidreto de sódio (82 mg) foi adicionada a 0° C.
- 10 Depois de agitar na temperatura ambiente por 30 minutos, água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → 1:9) para dar um
- 15 sal livre do composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 152 mg). Uma solução de sal livre obtido em acetato de etila (5 ml) foi adicionada a uma solução de ácido fumárico (50,6 mg) em metanol (1 ml), e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de etanol/água = 95/5 para dar o composto título como cristais incolores
- 20 (rendimento 143 mg, 48 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,46 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,41 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,46 (2H, s), 7,15 - 7,26 (3H, m), 7,46 - 7,56 (3H, m), 8,11 (1H, s), 3H não detectado.

Exemplo 47

- 25 Fumarato de N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

A uma solução de 5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (521 mg) em tetraidrofurano (5 ml) e metanol (5 ml) foi adicionada uma solução a 40 % de metilamina metanol (373 mg). Depois de

agitar na temperatura ambiente por 1 hora, boroidreto de sódio (202 mg) foi adicionado. Depois de agitar na mesma temperatura por 30 minutos, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob
 5 pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → 1:9) para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo (rendimento 422 mg). Uma solução do sal livre obtido em etanol (5 ml) foi adicionada a uma solução (15 ml) de ácido fumárico (144 mg) em etanol, e a mistura foi
 10 concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 414 mg, 56 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,81 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,33 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,46 (2H, s), 6,83 - 6,85 (1H, m), 7,12 - 7,22 (2H, m), 7,32 - 7,37 (1H, m), 7,57 - 7,61 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,78 - 7,82 (1H, m), 8,44 - 8,45 (1H, m), 8,87 - 8,89 (1H, m), 3H não detectado.

ponto de fusão 207 a 210° C

Exemplo 48

Fumarato de 1-[4-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A uma solução de 4-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (429 mg) em tetraidrofurano (5 ml) e metanol (3 ml) foi adicionado um solução a 40 % de metilamina metanol (275 mg) na temperatura ambiente. Depois de agitar por 30 minutos, boroidreto de
 25 sódio (99 mg) foi adicionado. Depois de agitar na mesma temperatura por 1 hora, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de

etila = 1:1 → 1:9) para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo (rendimento 257 mg). Uma solução do sal livre obtido em acetato de etila (5 ml) foi adicionada a uma solução (10 ml) de ácido fumárico (79 mg) em metanol, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi
 5 recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 216 mg, 36 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,43 (3H, s), 3,75 (2H, s), 6,54 (2H, s), 7,13 - 7,19 (1H, m), 7,24 - 7,32 (2H, m), 7,55 - 7,66 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,88 - 7,92 (1H, m), 8,56 - 8,57 (1H, m), 8,90 - 8,92 (1H, m), 3H não
 10 detectado.

Exemplo 49

Fumarato de 1-[4-fluoro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A uma solução de 4-fluoro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)pirrol-3-carbaldeído (0,60 g) em tetraidrofurano (6 ml) e metanol (6
 15 ml) foi adicionada uma solução a 40 % de metilamina metanol (1,8 ml) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. Boroidreto de sódio (84 mg) foi adicionado na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 5 minutos e concentrada sob pressão reduzida. Uma solução de hidrogeno
 20 carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica
 25 (eluente: acetato de etila) para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 0,36 g). O sal livre obtido (0,36 g) foi dissolvido em etanol (10 ml), e uma solução de ácido fumárico (0,12 g) em etanol (10 ml) foi adicionada na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 14 horas, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi

recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 0,73 g, 43 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,36 (3H, s), 3,69 (2H, s), 6,54 (2H, s), 7,21 - 7,32 (3H, m), 7,54 - 7,65 (3H, m), 7,86 - 7,90 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 - 8,91 (1H, m), 3H não detectado.

Exemplo 50

Fumarato de 1-[4-fluoro-5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

A uma solução (5 ml) de 4-fluoro-5-(2-metilfenil)-1-(piridin - 3-ilsulfonil)pirrol-3-carbaldeído (0,45 g) em tetraidrofurano foram adicionados a uma solução a 40 % de metilamina metanol (1,5 ml) e metanol (5 ml) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. Boroidreto de sódio (76 mg) foi adicionado na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 30 minutos e concentrada sob pressão reduzida. Uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila) para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo claro (rendimento 0,33 g). O sal livre obtido (0,33 g) foi dissolvido em etanol (4 ml), e uma solução de ácido fumárico (0,10 g) em etanol (10 ml) foi adicionada na temperatura ambiente. Depois de agitar por 30 minutos, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 0,32 g, 54 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,76 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,80 (2H, s), 6,52 (2H, s), 6,97 - 6,99 (1H, m), 7,19 - 7,26 (2H, m), 7,37 - 7,42 (1H, m), 7,58 - 7,65 (2H, m), 7,80 - 7,84 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 - 8,91

(1H, m), 3H não detectado.

Exemplo 51

Fumarato de 1-[2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

5 2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (160 mg) foi adicionado a uma mistura de solução a 40 % de metilamina metanol (325 mg) e metanol (20 ml) na temperatura ambiente. Depois de agitar por 30 minutos, boroidreto de sódio (48 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob
10 pressão reduzida a 30° C. O resíduo foi extraído com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila-metanol = 1:0→7:3) e
15 dissolvida em etanol (2 ml), e uma solução de ácido fumárico (48 mg) em etanol (2 ml) foi adicionada. A cristalização a partir da mistura deu o composto título como cristais incolores (rendimento 29 mg, 14 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,28 (3H, s), 3,65 (2H, s), 6,51 (2H, s), 6,73 (1H, s), 7,21 - 7,28 (2H, m), 7,55 - 7,65 (1H, m), 7,73 - 7,77 (1H, m),
20 8,08 - 8,12 (1H, m), 8,82 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,96 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 3H não detectado.

Exemplo 52

Fumarato de 1-[2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

25 A uma solução de cloridreto de metilamina (232 mg) em metanol (10 ml) foi adicionado 2-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (250 mg) e a mistura foi agitada por 30 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (218 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão

reduzida a 30° C e extraída com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila-metanol = 1:0 → 17:3) e dissolvida em acetato de etila (10 ml), e uma solução de ácido fumárico (80 mg) em metanol (2 ml) foi adicionada. A cristalização a partir de a mistura deu o composto título como cristais incolores (rendimento 97 mg, 29 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,23 (3H, s), 3,61 (2H, s), 6,51 (2H, s), 6,61 (1H, s), 7,27 - 7,33 (2H, m), 7,43 - 7,56 (2H, m), 7,69 - 7,74 (1H, m), 8,02 - 8,06 (1H, m), 8,80 (1H, brs), 8,94 (1H, dd, J = 4,8, 1,4 Hz), 3H não detectado.

Exemplo 53

Cloridreto de 1-{1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

((1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il)metil)metilcarbamato de terc-butila (120 mg) foi dissolvido em etanol (3 ml), e uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada. Depois de agitar na temperatura ambiente por 4 horas, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como um sólido (rendimento 51,3 mg, 49 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,96 (2H, m), 6,51 (1H, s), 7,15 - 7,17 (2H, m), 7,39 - 7,50 (3H, m), 7,77 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,89 (2H, br), 9,03 (1H, s).

Exemplo 54

Cloridreto de 5-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)nicotinonitrila

Uma mistura de ((1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil

-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila (112 mg), cianeto de zinco (50 mg) e N,N-dimetilformamida (4 ml) foi desgaseificada com gás de argônio. Tetracis(trifenilfosfino)paládio (46 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 100° C por 1,5 hora. Depois de esfriar a mistura de reação até a temperatura ambiente, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 3:2) para dar um óleo incolor. O óleo obtido foi dissolvido em etanol (2 ml), e uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml) foi adicionada. Depois de agitar na temperatura ambiente por 1 hora, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e recristalização a partir de etanol para dar o composto título como um sólido (rendimento 32,7 mg, 42 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 - 2,52 (3H, m), 3,98 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,13 - 7,16 (2H, m), 7,37 - 7,50 (3H, m), 7,76 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,82 (2H, br), 9,31 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Exemplo 55

Cloridreto de 5-({4-[(metilamino)metil]-2-fenil-1H-pirrol-1-il}sulfonil)-nicotinato de metila

Uma mistura de ({1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-3-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila (112 mg), dicloro[bis(trifenilfosfino)]paládio (28 mg), trietilamina (0,25 ml) e metanol (15 ml) foi agitada sob uma atmosfera de monóxido de carbono (3 atm) a 100° C por 12 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada,

secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 3:2) para dar um óleo incolor. O óleo obtido foi dissolvido em etanol (2 ml), e uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml) foi adicionada. Depois de agitar na temperatura ambiente por 1 hora, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e recristalização a partir de etanol para dar o composto título como um sólido (rendimento 47,0 mg, 56 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,49 - 2,51 (3H, m), 3,91 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,15 - 7,17 (2H, m), 7,37 - 7,50 (3H, m), 7,80 (1H, s), 7,93 - 7,94 (1H, m), 8,81 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (2H, br), 9,29 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Exemplo 56

Dicloridreto de N-metil-1-{1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metanamina

Sob uma atmosfera de argônio, uma mistura de ({1-[(5-bromopiridin-3-il)sulfonil]-5-fenil-1H-pirrol-3-il}metil)metil carbamato de terc-butila (112 mg), ácido metilborônico (18 mg), tetracis(trifenilfosfino)paládio (23 mg), carbonato de potássio (138 mg) e 1,4-dioxano (5 ml) foi agitada a 80° C por um dia. A mistura de reação foi vertida em uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano-acetato de etila = 19:1 → 1:1) para dar um óleo. O óleo foi dissolvido em etanol (1 ml), e uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1 ml) foi adicionada. Depois de agitar na temperatura ambiente por 1 hora, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de etanol-acetato de etila para dar o composto título

como um sólido incolor (rendimento 32,6 mg, 39 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,28 (3H, s), 2,50 - 2,53 (3H, m), 3,94 - 4,00 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,12 - 7,15 (2H, m), 7,37 - 7,52 (4H, m), 7,75 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,08 (2H, br), 1H não detectado.

Exemplo 57

Cloridreto de 1-[5-(2,4-dimetilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

Por uma operação similar como no Exemplo 33 e usando {[5-(2,4-dimetilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil - carbamato de terc-butila (177 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 68 mg, 45 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,76 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,38 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 - 7,03 (2H, m), 7,59 - 7,63 (1H, m), 7,77 - 7,85 (2H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,88 - 8,90 (1H, m), 9,07 (2H, br).

Exemplo 58

Dicloridreto de N-metil-1-{5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metanamina

A uma solução de metil{[5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de terc-butila (275 mg) em acetato de etila (2 ml) foi adicionada uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. Os cristais precipitados foram coletados pela filtração, lavada com acetato de etila e recristalização a partir de etanol para dar o composto título como cristais brancos (rendimento 157 mg, 33 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,98 (2H, t, J = 5,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,6, 4,4 Hz), 7,86 - 7,97 (4H, m), 8,59 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,88 (1H, dd, J =

4,8, 1,4 Hz), 9,20 (2H, s), 1H não detectado.

Exemplo 59

Fumarato de (2-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}fenil)metanol

5 ({5-[2-(hidroximetil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-Butila (132 mg) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (1 ml), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi basificada com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e extraída com acetato de etila. O extrato
10 foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila-metanol = 1:0 → 9:1) para dar um sal livre do composto título como um óleo incolor (rendimento 60,3 mg). Uma solução do sal livre obtido em acetato de
15 etila (5 ml) foi adicionada a uma solução de ácido fumárico (19,6 mg) em metanol (2 ml), e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 48 mg, 35 %).

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,42 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,00 (2H, s), 6,35 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,46 (2H, s), 6,81 - 6,83 (1H, m), 7,17 - 7,22 (1H, m), 7,41 - 7,50 (2H, m), 7,55 - 7,60 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,75 - 7,78 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,86 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4H não detectado.

Exemplo 60

25 Fumarato de N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por uma reação similar como no Exemplo 59 e usando {[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil-carbamato de terc-butila (943 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 553 mg, 57 %). Mais especialmente, {[5-(4-metil-3-tienil)-1-

(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metil-carbamato de terc-butila (943 mg) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (3 ml), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi basificada com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, e a mistura foi
 5 extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:9) para dar um sal livre do composto título como um óleo incolor (rendimento 631 mg). Uma solução de
 10 sal livre obtido em acetato de etila (5 ml) foi adicionada a uma solução de ácido fumárico (211 mg) em metanol (2 ml), e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de etanol-água para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 553 mg, 57 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,71 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,83 (2H, s), 6,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,45 (2H, s), 7,15 - 7,16 (1H, m), 7,21 - 7,22 (1H, m), 7,56 - 7,60 (1H, m), 7,64 - 7,65 (1H, m), 7,78 - 7,82 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,84 - 8,86 (1H, m), 3H não detectado.

ponto de fusão 182 - 183° C

Exemplo 61

20 Fumarato de N-metil-1-(5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il)metanamina

5-Fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (650 mg) foi dissolvido em uma mistura de um solução a 40 % de metilamina metanol (808 mg) e metanol (30 ml) na temperatura ambiente e a mistura foi
 25 agitada por 10 minutos. Boroidreto de sódio (118 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida a 30° C e o resíduo foi extraído com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa (40 ml) e acetato de etila (80 ml). O extrato foi lavado com salmoura saturada (40 ml), secado em sulfato

de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila) e uma solução de ácido fumárico (242 mg) em etanol (24 ml) foi adicionada. Os cristais obtidos foram coletados pela filtração e
 5 recristalização a partir de etanol-água (85:15) para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 480 mg, 52 %).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 2,42 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,42 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 6,47 (2H, s), 7,14 - 7,18 (2H, m), 7,34 - 7,46 (3H, m), 7,54 - 7,58 (1H, m), 7,67 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,76 - 7,80 (1H, m), 8,46 (1H, dd, $J = 2,5$,
 10 0,8 Hz), 8,84 (1H, dd, $J = 4,9$, 1,5 Hz), 3H não detectado.

Exemplo 62

Fumarato de 1-[5-mesitil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metil-metanamina

A uma solução de 5-mesitil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-
 15 3-carbaldeído (0,37 g) em tetraidrofurano (15 ml) foi adicionada às gotas uma solução de um solução a 40 % de metilamina metanol (0,41 g) em tetraidrofurano (1 ml) sob esfriamento em gelo, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. Metanol (10 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada ainda na temperatura ambiente por 2 horas. Boroidreto de sódio
 20 (0,06 g) foi gradualmente adicionado sob esfriamento em gelo, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em
 25 sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 $\rightarrow$ acetato de etila-metanol = 5:1) para dar um sal livre do composto título como um óleo marrom claro. A uma solução de sal livre obtido em acetato de etila (5 ml) foi adicionada às gotas uma solução

de ácido fumárico (0,14 g) em metanol (2,5 ml) sob esfriamento em gelo, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. O precipitado foi coletado pela filtração e recristalização a partir de etanol-água para dar o composto título como cristais brancos (rendimento 0,32 g, 61 %).

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,58 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,87 (2H, s), 6,21 (1H, s), 6,45 (2H, s), 6,83 (2H, s), 7,60 (1H, dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,84 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 8,46 (1H, s), 8,88 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 3H não detectado.

Exemplo 63

10 Fumarato de N-metil-1-{5-[2-(metiltio)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metanamina

A uma solução (3 ml) de 5-[2-(metiltio)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldeído (170 mg) em tetraidrofurano foram adicionados uma solução a 40 % de metilamina metanol (110 mg) e metanol
15 (1 ml) na temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 1 hora. Boroidreto de sódio (59,8 mg) foi adicionado sob esfriamento em gelo. Depois de agitar na temperatura ambiente por 2 horas, água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O
20 resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 $\rightarrow$ 1:9) para dar um sal livre do composto título como um óleo incolor. O sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila, e adicionada a uma solução (1 ml) de ácido fumárico (33,2 mg) em metanol. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo
25 foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 89,3 mg, 38 %).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,11 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,38 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,46 (2H, s), 7,07 - 7,20 (3H, m), 7,41 - 7,46 (1H, m), 7,53 - 7,58 (1H, m), 7,68 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,79 - 7,83 (1H, m), 8,43

(1H, d, J = 2,4 Hz), 8,82 - 8,84 (1H, m), 3H não detectado.

Exemplo 64

0,5 fumarato de N-metil-1-{5-[2-(metilsulfonyl)fenil]-1-(piridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl}methanamine

5 Por uma operação similar como no Exemplo 63 e usando 5-[2-(metilsulfonyl)fenil]-1-(piridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-carbaldehyde (72,0 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 56,4 mg, 66 %).

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,37 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,71 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,14 - 7,17 (1H, m), 7,61 - 7,65 (2H, m), 7,70 - 7,80 (2H, m), 7,93 - 7,97 (1H, m), 8,02 - 8,05 (1H, m), 8,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,87 - 8,89 (1H, m), 2H não detectado.

Exemplo 65

15 Fumarato de 2-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl}benzonitrile

Por uma operação similar como no Exemplo 63 e usando 2-[4-formyl-1-(piridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl]benzonitrile (129 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 69 mg, 38 %).

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,39 (3H, s), 3,82 (2H, s), 6,47 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,34 - 7,36 (1H, m), 7,59 - 7,76 (4H, m), 7,84 - 7,89 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,87 - 8,89 (1H, m), 3H não detectado.

Exemplo 66

Fumarato de 1-[5-(2,6-dimethylphenyl)-1-(piridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine

25 A uma solução de 5-(2,6-dimethylphenyl)-1-(piridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-carbaldehyde (0,42 g) em tetrahydrofuran (15 ml) foi adicionada às gotas uma solução de uma solução a 40 % de metilamina metanol (0,48 g) em tetrahydrofuran (1 ml) sob esfriamento em gelo, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. Metanol (10 ml) foi adicionado, e a mistura

foi agitada ainda na temperatura ambiente por 2 horas. Boroidreto de sódio (0,07 g) foi gradualmente adicionado sob esfriamento em gelo, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → acetato de etila-metanol = 5:1) para dar um sal livre do composto título como um óleo marrom claro. A uma solução de o sal livre obtido em acetato de etila (5 ml) foi adicionada às gotas uma solução de ácido fumárico (0,12 g) em metanol (2 ml) sob esfriamento em gelo e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos. O precipitado foi coletado pela filtração, e recristalização a partir de etanol-água para dar o composto título como cristais brancos (rendimento 0,18 g, 50 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,62 (6H, s), 2,45 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,25 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,45 (2H, s), 7,02 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,58 - 7,62 (1H, m), 7,71 (1H, s), 7,81 - 7,85 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,89 (1H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 3H não detectado.

20 Exemplo 67

Fumarato de N-metil-1-{5-[2-(metilsulfinil)fenil]-1-(piridin-3-il-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il}metanamina

A uma suspensão (5 ml) de hidreto de sódio (60 % em óleo, 39,5 mg) em tetraidrofurano foram adicionados uma solução (3 ml) de 5-[2-(metilsulfinil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldeído (160 mg) em N,N-dimetilformamida, 15-crown-5 (181 mg), e cloreto de piridin-3-il-sulfonyl (134 mg) sob esfriamento em gelo. Depois de agitar na temperatura ambiente por 1 hora, água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro,

e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi colocada em suspensão em tetraidrofurano (5 ml), um solução a 40 % de metilamina metanol (160 mg) foi adicionada na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 1 hora. Boroidreto de sódio (86,5 mg) foi adicionado sob esfriamento em gelo.

- 5 Depois de agitar na temperatura ambiente por 2 horas, água foi adicionada e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → acetato de etila)
- 10 para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo claro. O sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila, e adicionada a uma solução (1 ml) de ácido fumárico (28,1 mg) em metanol. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 83,9 mg, 24 %).

- 15 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,41 (3H, s), 2,49 - 2,51 (3H, m), 3,81 (2H, s), 6,46 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,00 (1H, br), 7,50 - 8,00 (6H, m), 8,57 (1H, br), 8,87 - 8,89 (1H, m), 3H não detectado.

Exemplo 68

- Fumarato de 2-(2-fluorofenil)-4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-il-sulfonil)-
- 20 1H-pirrol-3-carbonitrila

- 2-(2-Fluorofenil)-4-formila-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrila (295 mg) foi dissolvido em uma solução de cloridreto de metilamina (1,12 g) em metanol (20 ml) e a mistura foi agitada por 30 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (1,06 g) foi adicionado e a mistura foi
- 25 agitada por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida a 30° C, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa (40 ml) foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etila (80 ml). O extrato foi lavado com salmoura saturada (40 ml), secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila-metanol = 85:15 → 75:25), e depois pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila), e uma solução de ácido fumárico (96 mg) em etanol (5 ml) foi adicionada. A cristalização a partir da mistura deu o composto título como cristais incolores (rendimento 120 mg, 30 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,40 (3H, s), 3,76 (2H, s), 6,57 (2H, s), 7,28 - 7,37 (3H, m), 7,63 - 7,71 (2H, m), 7,87 (1H, s), 7,95 - 7,99 (1H, m), 8,64 (1H, dd, J = 2,5, 0,6 Hz), 8,94 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 3H não detectado.

Exemplo 69

Fumarato de 5-(2-fluorofenil)-3-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-il-sulfonil)-1H-pirrol-2-carbonitrila

5-(2-fluorofenil)-3-formil-1-(piridin-3-il-sulfonil)-1H-pirrol-2-carbonitrila (650 mg) foi dissolvido em uma mistura de uma solução a 40 % de metilamina metanol (808 mg) e metanol (30 ml) na temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 10 minutos. Boroidreto de sódio (118 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida a 30° C, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa (40 ml) foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etila (80 ml). O extrato foi lavado com salmoura saturada (40 ml), secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila) e uma solução de ácido fumárico (242 mg) em etanol (24 ml) foi adicionada. Os cristais obtidos foram coletados pela filtração, e recristalização a partir de etanol-água (85:15) para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 480 mg, 52 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,27 (3H, s), 3,74 (2H, s), 6,57 (2H, s), 6,71 (1H, s), 7,29 - 7,38 (3H, m), 7,58 - 7,64 (1H, m), 7,71 - 7,75 (1H, m), 7,96 - 8,00 (1H, m), 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,97 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz),

3H não detectado.

Exemplo 70

Fumarato de 4-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}benzonitrila

5 A uma solução (2 ml) de {[5-(4-cianofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (382 mg) em acetato de etila foi adicionada uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (3 ml) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 3 horas, e basificada com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio
10 saturada aquosa. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → 1:9) para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo claro. O
15 sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila, e adicionada a uma solução (2 ml) de ácido fumárico (77,1 mg) em metanol. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado a partir de um solvente misto de etanol e água para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 218 mg, 55 %).

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,37 (3H, s), 3,79 (2H, s), 6,47 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,40 - 7,44 (2H, m), 7,55 - 7,60 (1H, m), 7,70 - 7,71 (1H, m), 7,81 - 7,87 (3H, m), 8,55 - 8,56 (1H, m), 8,84 - 8,86 (1H, m), 3H não detectado.

Exemplo 71

25 0,5 fumarato de 4-fluoro-3-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}benzonitrila

Por uma operação similar como no Exemplo 70 e usando {[5-(5-ciano-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato terc-butila (100 mg), o composto título foi obtido como

cristais incolores (rendimento 37,1 mg, 40 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,34 (3H, s), 3,71 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,55 (1H, brs), 7,52 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,60 - 7,68 (2H, m), 7,73 - 7,75 (1H, m), 7,91 - 7,93 (1H, m), 8,03 - 8,08 (1H, m), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz),
5 8,88 - 8,90 (1H, m), 2H não detectado.

Exemplo 72

Fumarato de 1-[5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

{[5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-
10 3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (475 mg) foi dissolvido em etanol (10 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 70° C por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída
15 com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, adicionado a uma solução (13 ml) de ácido fumárico (116 mg) em metanol, e os cristais obtidos foram coletados pela filtração para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 385
20 mg, 78 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,41 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,82 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,48 (2H, s), 6,57 - 6,60 (1H, m), 7,02 - 7,07 (1H, m), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,60 - 7,64 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,89 - 7,93 (1H, m), 8,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,88 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 3H não
25 detectado.

Exemplo 73

Fumarato de 1-(2-fluoro-3-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-il-sulfonil)-1H-pirrol-2-il}fenil)etanona

Por uma operação similar como no Exemplo 70 e usando {[5-

(3-acetil-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (118 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 44,7 mg, 37 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,40 (3H, s), 2,49 - 2,53 (3H, m), 3,80 (2H, m), 6,47 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,32 - 7,40 (2H, m), 7,59 - 7,64 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,86 - 7,93 (2H, m), 8,60 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,87 - 8,89 (1H, m), 3H não detectado.

Exemplo 74

Fumarato de 1-[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N- metilmetanamina

A uma solução de {[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (2,48 g) em acetato de etila (10 ml) e metanol (10 ml) foi adicionada uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (20 ml) na temperatura ambiente. Depois de agitar por 5 horas, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi basificada com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: hexano-acetato de etila = 1:1 → 1:9) para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo claro. O sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila (10 ml) e adicionado a uma solução de (10 ml) ácido fumárico (350 mg) em metanol. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado a partir de um solvente misto de etanol e água para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 793 mg, 29 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,39 (3H, s), 3,78 (2H, s), 6,48 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,40 - 7,44 (1H, m), 7,61 - 7,65 (1H, m), 7,72 - 7,79 (2H, m), 7,89 - 7,93 (1H, m), 8,32 - 8,34 (1H, m), 8,62 (1H, d, J = 1,8

Hz), 8,88 - 8,90 (1H, m), 3H não detectado.

ponto de fusão 183 a 184° C

Exemplo 75

Fumarato de 1-[5-(3-fluoropiridin-4-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-

5 N-metilmetanamina

{[5-(3-fluoropiridin-4-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (60 mg) foi dissolvido em metanol (5 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (1,5 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 70° C por 30 minutos. A mistura de
10 reação foi concentrada sob pressão reduzida e uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi
15 dissolvido em acetato de etila (8 ml), uma solução de ácido fumárico (58 mg) em metanol (2 ml) foi adicionada, e os cristais obtidos foram coletados pela filtração para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 45 mg, 72 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,37 (3H, s), 3,78 (2H, s), 6,49 (2H, s), 6,64 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,30 - 7,33 (1H, m), 7,62 - 7,66 (1H, m), 7,77
20 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,94 - 7,98 (1H, m), 8,49 - 8,51 (1H, m), 8,64 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,90 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 3H não detectado.

Exemplo 76

Fumarato de 1-[5-(2-cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-

25 N-metilmetanamina

{[5-(2-cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (280 mg) foi dissolvido em etanol (10 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 70° C por 30 minutos. A mistura de

reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (10 ml), uma solução de ácido fumárico (116 mg) em metanol (3 ml) foi adicionada, e os cristais obtidos foram coletados pela filtração para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 197 mg, 68 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,40 (3H, s), 3,81 (2H, s), 6,49 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,47 - 7,52 (1H, m), 7,61 - 7,73 (3H, m), 7,90 - 7,94 (1H, m), 8,50 (1H, dd, J = 4,9, 1,9 Hz), 8,63 - 8,64 (1H, m), 8,90 (1H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 3H não detectado.

Exemplo 77

1,5 fumarato de 1-[5-(6-cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

{[5-(6-cloropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (100 mg) foi dissolvido em metanol (8 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 70° C por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila-metanol = 99:1 → 19:1) para dar um sal livre do composto título. O sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila (8 ml), uma solução de ácido fumárico (116 mg) em metanol (2 ml) foi adicionada, e os cristais obtidos foram coletados pela filtração para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 60 mg, 52 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,41 (3H, s), 3,83 (2H, s), 6,52 (3H,

s), 6,58 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,57 - 7,63 (2H, m), 7,75 - 7,78 (2H, m), 7,85 - 7,89 (1H, m), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,88 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz), 4H não detectado.

Exemplo 78

5 0,5 fumarato de 1-[5-(6'-cloro-2,3'-bipiridin-5-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

{[5-(6'-cloro-2,3'-bipiridin-5-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (100 mg) foi dissolvido em etanol (8 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 70° C por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila-metanol = 99:1 → 19:1) para dar um sal livre do composto título. O sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila (8 ml), uma solução de ácido fumárico (116 mg) em metanol (2 ml) foi adicionada, e os cristais obtidos foram coletados pela filtração para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 61 mg, 66 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ : 2,33 (3H, s), 3,69 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,58 - 6,59 (1H, m), 7,57 - 7,62 (1H, m), 7,66 - 7,70 (2H, m), 7,83 - 7,88 (2H, m), 8,15 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,60 - 8,61 (1H, m), 8,86 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 9,18 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 2H não detectado.

Exemplo 79

Cloridreto de 1-{5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metoxipiridin-3-il)-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Por uma operação similar como no Exemplo 24 e usando ({5-

(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila (289 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 74,2 mg, 29 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,52 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,99 - 7,02 (1H, m), 7,42 - 7,47 (1H, m), 7,73 - 7,80 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,27 - 8,28 (1H, m), 8,34 - 8,36 (1H, m), 9,10 (2H, brs).

Exemplo 80

Fumarato de (2-fluoro-3-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}fenil)metanol

Por uma operação similar como no Exemplo 70 e usando ({5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila (238 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 55,3 mg, 22 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,40 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,49 (2H, s), 6,43 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,47 (2H, s), 6,97 - 7,02 (1H, m), 7,17 - 7,22 (1H, m), 7,54 - 7,62 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,84 - 7,88 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,86 - 8,88 (1H, m), 4H não detectado.

Exemplo 81

Fumarato de 1-(2-fluoro-3-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-il-sulfonil)-1H-pirrol-2-il}fenil)etanol

Por uma operação similar como no Exemplo 70 e usando ({5-[2-fluoro-3-(1-hidroxietil)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila (318 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 69,7 mg, 21 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,40 (3H, s), 3,81 (2H, s), 4,90 (1H, q, J = 6,3 Hz), 6,43 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,47 (2H, s), 6,94 - 7,00 (1H, m), 7,16 - 7,22 (1H, m), 7,58 - 7,68 (3H, m), 7,84 - 7,87 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,86 - 8,88 (1H, m), 4H não detectado.

Exemplo 82

Fumarato de 1-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

{[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (475 mg) foi dissolvido em metanol (20 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 70° C por 20 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em etanol (13 ml), ácido fumárico (116 mg) foi adicionado, e os cristais obtidos foram coletados pela filtração para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 310 mg, 63 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,41 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,86 (3H, s), 6,45 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,48 (2H, s), 6,58 - 6,63 (1H, m), 7,10 - 7,16 (1H, m), 7,24 - 7,30 (1H, m), 7,59 - 7,63 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,86 - 7,90 (1H, m), 8,58 (1H, dd, J = 2,3, 0,7 Hz), 8,87 - 8,89 (1H, m), 3H não detectado.

20 Exemplo 83

Fumarato de 1-[5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N- metilmetanamina

{[5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butila (100 mg) foi dissolvido em metanol (20 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 70° C por 20 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada com salmoura

saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em etanol (6 ml), ácido fumárico (49 mg) foi adicionado, e os cristais obtidos foram coletados pela filtração para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 53 mg, 51 %).

- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,45 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,83 (2H, s), 6,36 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,48 (2H, s), 6,79 - 6,86 (2H, m), 7,44 - 7,52 (1H, m), 7,60 - 7,65 (1H, m), 7,70 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,88 - 7,92 (1H, m), 8,56 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,88 (1H, dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz), 3H não detectado.

Exemplo 84

- 10 Fumarato de 1-{5-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

- Por uma operação similar como no Exemplo 70 e usando ({5-[4-(difluorometóxi)fenil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il}-metil)metilcarbamato de terc-butila (550 mg), o composto título foi obtido
15 como cristais incolores (rendimento 313 mg, 62 % para etapa 2).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,38 (3H, s), 3,78 (2H, s), 6,40 (1H, s), 6,47 (2H, s), 7,15 - 7,24 (4H, m), 7,32 (1H, t, $J = 73,5$ Hz), 7,54 - 7,58 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,77 - 7,80 (1H, m), 8,50 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,84 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 3H não detectado.

- 20 Exemplo 85

Fumarato de N-metil-1-[5-(4-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

- metil{[5-(4-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}carbamato de terc-butila (230 mg) foi dissolvido em metanol
25 (20 ml), uma solução 4 mol/L de cloreto de hidrogênio-acetato de etila (2 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 70° C por 20 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada com salmoura

saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila-metanol (99:1 → 95:5) para dar um sal livre do composto título. Este foi dissolvido em acetato de etila (8 ml), uma
 5 solução de ácido fumárico (90 mg) em metanol (2 ml) foi adicionado, e os cristais obtidos foram coletados pela filtração para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 115 mg, 48 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,89 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,84 (2H, s), 6,45 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,48 (2H, s), 7,29 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,60 - 7,65
 10 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,81 - 7,85 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,90 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 3H não detectado.

Exemplo 86

Fumarato de N-metil-1-[5-(2-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-
 15 pirrol-3-il]metanamina

Por uma operação similar como no Exemplo 70 e usando metil{[5-(2-metilpiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-
 metil}carbamato de terc-butila (278 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 93 mg, 32 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,00 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,83 (2H, s), 6,42 (1H, s), 6,47 (2H, s), 7,20 - 7,24 (1H, m), 7,28 - 7,31 (1H, m), 7,59 - 7,63 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,80 - 7,84 (1H, m), 8,49 - 8,51 (2H, m), 8,88 - 8,90 (1H, m), 3H não detectado.

Exemplo 87

0,5 fumarato de 1-{5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-
 25 1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de ({5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butila (86 mg) em etanol (2 ml) foi adicionada uma solução 4 mol/L de cloreto de

hidrogênio-acetato de etila (2 ml) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2 horas, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi basificada com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado
 5 sucessivamente com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada aquosa, água e salmoura saturada, secado em sulfato de sódio anidro, e concentrado sob pressão reduzida para dar um sal livre do composto título como um óleo amarelo claro. O sal livre obtido foi dissolvido em acetato de etila (2 ml) e adicionado a uma solução (2 ml) de ácido fumárico (11,3 mg)
 10 em etanol, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de etanol para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 14 mg, 18 %).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2,33 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,68 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,53 (1H, s), 7,41 - 7,50 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,74 - 7,81
 15 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,48 (1H, s), 2H não detectado.

Exemplo 88

Fumarato de 1-[4-cloro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina

4-Cloro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-
 20 pirrol-3-carbaldeído (320 mg) foi dissolvido em uma solução de cloridreto de metilamina (591 mg) em metanol (32 ml) e a mistura foi agitada por 30 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (557 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida a 30° C, uma solução de hidrogeno carbonato de sódio saturada
 25 aquosa foi adicionada ao resíduo e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de magnésio anidro, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica básica (eluente: acetato de etila-metanol = 99:1 → 95:5) para dar um sal livre do composto título. Este foi

dissolvido em acetato de etila (8 ml), uma solução de ácido fumárico (102 mg) em metanol (2 ml) foi adicionada, e os cristais obtidos foram coletados pela filtração para dar o composto título como cristais incolores (rendimento 52 mg, 12 %).

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,39 (3H, s), 3,70 (2H, s), 6,65 (2H, s), 7,48 - 7,53 (1H, m), 7,63 - 7,68 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,84 - 7,96 (2H, m), 8,40 - 8,42 (1H, m), 8,65 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,93 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz), 3H não detectado.

Exemplo 89

10 Fumarato de N-metil-1-[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por uma operação similar como no Exemplo 70 e usando metil{[1-(piridin-3-ilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-3-il]metil}-carbamato de terc-butila (315 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores
15 (rendimento 165 mg, 51 %).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,43 (3H, s), 3,83 (2H, s), 6,47 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,07 - 7,12 (2H, m), 7,55 - 7,62 (2H, m), 7,70 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,84 - 7,88 (1H, m), 8,53 - 8,54 (1H, m), 8,83 - 8,85 (1H, m), 3H não detectado.

20 Exemplo 90

Fumarato de N-metil-1-[5-(3-metilpiridin-2-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina

Por uma operação similar como no Exemplo 70 e usando metil{[5-(3-metilpiridin-2-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-
25 metil}carbamato de terc-butila (229 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 124 mg, 53 %).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 2,18 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,46 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,32 - 7,36 (1H, m), 7,66 - 7,74 (3H, m), 8,17 - 8,21 (1H, m), 8,28 - 8,30 (1H, m), 8,87 - 8,90 (2H, m), 3H não

detectado.

Exemplo 91

Fumarato de 2-fluoro-3-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}benzonitrila

5 Por uma operação similar como no Exemplo 70 e usando {[5-(3-ciano-2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-metil}metilcarbamato de terc-butila (170 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 96 mg, 74 %).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,39 (3H, s), 3,80 (2H, s), 6,47 (2H, s), 6,59 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,43 - 7,48 (1H, m), 7,52 - 7,57 (1H, m), 7,60 - 7,65 (1H, m), 7,76 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,89 - 7,93 (1H, m), 8,02 - 8,07 (1H, m), 8,59 - 8,60 (1H, m), 8,89 - 8,91 (1H, m), 3H não detectado.

Exemplo 92

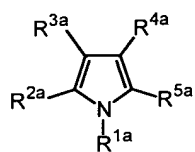
15 Fumarato de 4-{4-[(metilamino)metil]-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-2-il}tiofeno-3-carbonitrila

Por uma operação similar como no Exemplo 70 e usando {[5-(4-ciano-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metil}-metilcarbamato de terc-butila (297 mg), o composto título foi obtido como cristais incolores (rendimento 155 mg, 50 %).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 2,41 (3H, s), 3,84 (2H, s), 6,47 (2H, s), 6,56 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,59 - 7,74 (1H, m), 7,67 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,73 - 7,74 (1H, m), 7,86 - 7,90 (1H, m), 8,57 - 8,59 (2H, m), 8,87 - 8,89 (1H, m), 3H não detectado.

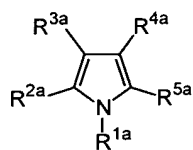
25 As estruturas dos compostos descritos nos Exemplos de Referência são mostrados nas Tabelas de 1 a 14.

Tabela 1



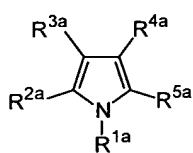
Ex. Ref. No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
6	H		H	CO ₂ Et	Cl
7	H		H	CO ₂ Et	Cl
8	H		Me	CO ₂ Me	Cl
9	H		H	CO ₂ Et	H
10	H		H	CO ₂ Et	H
11	H		Me	CO ₂ Me	H
12	H		H	CO ₂ Et	H
13	H		H	CH ₂ OH	H
14	H		Me	CH ₂ OH	H
15	H		H	CHO	H
16	H		Me	CHO	H
17	H		H	CHO	H
18	H		H	CHO	H
19	H	H	H	CO ₂ Me	H
20	H	H	Me	CO ₂ Me	H
21	H	H	H	CO ₂ Et	Me
22	H	Br	H	CO ₂ Me	H

Tabela 2



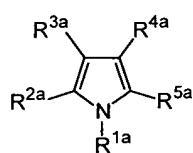
Ex. Ref. No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
23	H	Br	Me	CO ₂ Me	H
24	H	Br	H	CO ₂ Et	Me
36			H	CO ₂ Et	H
37			H	CO ₂ Et	H
38			H	CO ₂ Et	H
39			H	CO ₂ Et	H
40			H	CO ₂ Et	H
41		Br	H	CO ₂ Me	H
42		Br	Me	CO ₂ Me	H
43		H	H	CO ₂ Et	Me
44		Br	H	CO ₂ Et	Me
45			H	CO ₂ Et	Me
46		Br	H	CH ₂ OH	H
47		H	H	CH ₂ OH	Me
48		Br	H	CHO	H
49		Br	Me	CHO	H
50	H		Me	CHO	H

Tabela 3



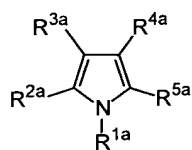
Ex. Ref. No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
51		H	H	CHO	Me
52	H	H	H	CHO	Me
53		H	H	CHO	Me
54		Br	H	CHO	Me
55			H	CHO	H
56			H	CHO	H
57			H	CHO	H
58			H	CHO	H
59			H	CHO	H
60			H	CHO	H
61			H	CHO	Me
62			H	CHO	H
63			H	CHO	H
64			H	CHO	H
65			Me	CHO	H
66			Me	CHO	H

Tabela 4



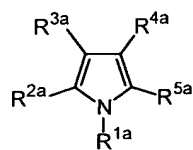
Ex. Ref. No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
67			Me	CHO	H
68			Me	CHO	H
69			Me	CHO	H
70			Me	CHO	H
71		Br	H	CH ₂ NHMe	H
72		Br	H	CH ₂ N(Me)Boc	H
73	H	Br	H	CH ₂ N(Me)Boc	H
74		Br	H	CH ₂ N(Me)Boc	H
75			H	CH ₂ N(Me)Boc	H
76			H	CH ₂ N(Me)Boc	H
77			H	CH ₂ N(Me)Boc	H
78			H	CH ₂ N(Me)Boc	H
79			H	CH ₂ N(Me)Boc	H
80			H	CH ₂ N(Me)Boc	H

Tabela 5



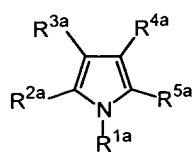
Ex. Ref. No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
81			H		H
82			H		H
83			H		H
84			H		H
85			H		H
86	H		H		H
87	H		H		H
88	H		H		H
89			H		H
90			H		H
91			H		H
92			H		H
93		Br	H		Me

Tabela 6



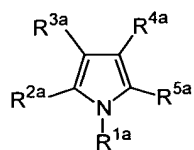
Ex. Ref. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
97	H		H	CO ₂ Et	Cl
98	H		H	CO ₂ Me	Cl
99	H		F	CO ₂ Me	Cl
100	H		H	CO ₂ Et	H
101	H		H	CO ₂ Me	H
102	H		F	CO ₂ Me	H
103	H		H	CH ₂ OH	H
104	H		H	CH ₂ OH	H
105	H		H	CHO	H
106	H		H	CHO	H
107	H	H	H	CHO	H
111	H		F	H	H
112	H	Br	H	CHO	H

Tabela 7



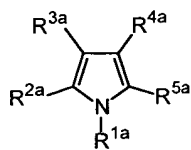
Ex. Ref. No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
113	H		H	CHO	H
114	H		Cl	CHO	H
115	H		F	CHO	H
116	H		F	CHO	H
122			H	CO ₂ Et	H
123			H	CO ₂ Et	H
124			H	CO ₂ Et	H
125			F	CO ₂ Me	H
126			H	CHO	H
127			H	CHO	H
128			H	CHO	H

Tabela 8



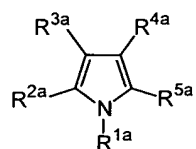
Ex. Ref. No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
129			F	CHO	H
130			H	CHO	H
131			H	CHO	H
132			H	CHO	H
133			H	CHO	H
134			H	CHO	H
135			H	CHO	H
136			H	CHO	H
137			Cl	CHO	H
138			F	CHO	H

Tabela 9



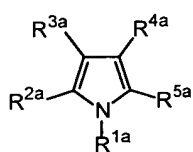
Ex. Ref. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
139			F	CHO	H
140			H	CHO	Cl
141			H	CHO	Cl
142			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
143			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
144			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
145			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
146			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H

Tabela 10



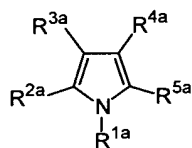
Ex. Ref. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
147	H		H	CHO	H
148	H		H	CHO	H
149	H		H	CHO	H
150	H		H	CHO	H
151	H		H	CHO	H
152	H		I	CHO	H
153			H	CHO	H
154			H	CHO	H
155			H	CHO	H
156			H	CHO	H
157			H	CHO	H

Tabela 11



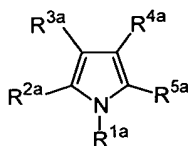
Ex. Ref. No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
158			I	CHO	H
159			H	CHO	H
160			H	CHO	Br
161			CN	CHO	H
162			H	CHO	CN
163		Br	H	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
164			H	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
165			H	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
166			H	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H
167			H	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}	H

Tabela 12



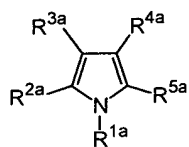
Ex. Ref. No.	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}
168			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
169			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
170			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
171			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
172			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
173			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
174			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
175			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
176			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
177			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H
178			H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Boc}$	H

Tabela 13



Ex. Ref. No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
180			H		H
181			H		H
183			H		H
187		Br	H		H
188			H		H
189			H	CHO	H
190	H		H	CHO	H
191	H		Cl	CHO	H
192			Cl	CHO	H
194			H		H
196			H		H

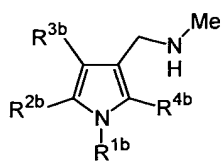
Tabela 14



Ex. Ref. No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}
197			H		H
198			H		H
199			H		H
200			H		H

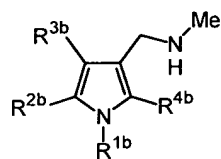
As estruturas dos compostos descritos nos Exemplos são mostrados nas Tabelas de 15 a 23.

Tabela 15



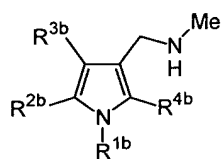
Ex. No.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	sal de adição
1			H	H	2HCl
2			H	H	HCl
3			H	H	2HCl
4			H	H	2HCl
5			H	H	HCl
6			H	Me	2HCl
7			H	H	2HCl
8			H	H	
9			H	H	2HCl
10			Me	H	2HCl
11			Me	H	HCl
12			Me	H	2HCl
13			Me	H	HCl
14			Me	H	HCl

Tabela 16



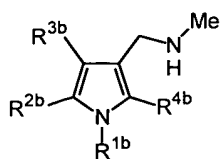
Ex. No.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	sal de adição
15			Me	H	CF ₃ COOH
16			Me	H	HCl
17			H	H	HCl
18			H	H	
19			H	H	2HCl
20			H	H	
21			H	H	
22			H	H	HCl
23			H	H	HCl
24			H	H	2HCl
25			H	H	HCl
26			H	H	2HCl
27			H	H	2HCl
28			H	H	2HCl

Tabela 17



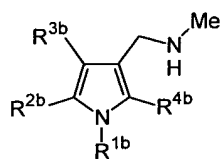
Ex. No.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	sal de adição
29			H	H	2HCl
30			H	H	HCl
31			H	H	2HCl
32			H	H	2HCl
33			H	H	HCl
34			H	H	2HCl
35			H	H	HCl
36			H	Me	

Tabela 18



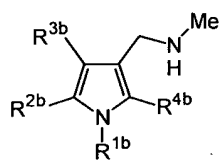
Ex. No.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	sal de adição
37			H	H	HCl
38			H	H	2HCl
39			H	H	
40			H	H	2HCl
41			F	H	2HCl
42			F	H	
43			F	H	0.5
44			H	H	2HCl
45			H	H	HCl
46			H	H	
47			H	H	

Tabela 19



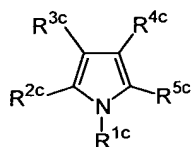
Ex. No.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	sal de adição
48			Cl	H	
49			F	H	
50			F	H	
51			H	Cl	
52			H	Cl	
53			H	H	HCl
54			H	H	HCl
55			H	H	HCl
56			H	H	2HCl
57			H	H	HCl

Tabela 20



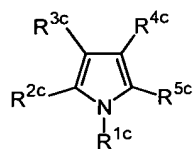
Ex. No.	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	sal de adição
58			H	H	2HCl
59			H	H	
60			H	H	

Tabela 21



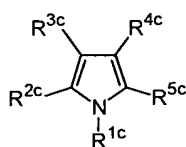
Ex. No.	R^{1c}	R^{2c}	R^{3c}	R^{4c}	R^{5c}	sal de adição
61			H	CH_2NHMe	H	
62			H	CH_2NHMe	H	
63			H	CH_2NHMe	H	
64			H	CH_2NHMe	H	0.5
65			H	CH_2NHMe	H	
66			H	CH_2NHMe	H	
67			H	CH_2NHMe	H	
68			CN	CH_2NHMe	H	
69			H	CH_2NHMe	CN	
70			H	CH_2NHMe	H	
71			H	CH_2NHMe	H	0.5

Tabela 22



Ex. No.	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3c}	R ^{4c}	R ^{5c}	sal de adição
72			H	CH ₂ NHMe	H	
73			H	CH ₂ NHMe	H	
74			H	CH ₂ NHMe	H	
75			H	CH ₂ NHMe	H	
76			H	CH ₂ NHMe	H	
77			H	CH ₂ NHMe	H	1.5
78			H	CH ₂ NHMe	H	0.5
79			H	CH ₂ NHMe	H	HCl
80			H	CH ₂ NHMe	H	
81			H	CH ₂ NHMe	H	
82			H	CH ₂ NHMe	H	

Tabela 23



Ex. No.	R^{1c}	R^{2c}	R^{3c}	R^{4c}	R^{5c}	sal de adição
83			H	CH_2NHMe	H	
84			H	CH_2NHMe	H	
85			H	CH_2NHMe	H	
86			H	CH_2NHMe	H	
87			H	CH_2NHMe	H	0.5
88			Cl	CH_2NHMe	H	
89			H	CH_2NHMe	H	
90			H	CH_2NHMe	H	
91			H	CH_2NHMe	H	
92			H	CH_2NHMe	H	

Exemplo Experimental 1

Teste da atividade inibitória de Próton potássico - adenosina trifosfatase (H^+ , K^+ -ATPase)

De acordo com o método [*Biochim. Biophys. Acta*, 728, 31

(1983)] de Wallmark *et al.*, uma fração microssômica de membrana mucósica gástrica foi preparada a partir do estômago de suíno. Primeiro, o estômago foi removido, lavado com água de torneira, imerso em 3 mol/L de salmoura, e a superfície da membrana mucósica foi secada com uma toalha de papel. A

5 membrana mucósica gástrica foi descolada, picada e homogeneizada em uma solução de sacarose a 0,25 mol/L (pH 6,8) contendo 1 mmol/L de EDTA e 10 mmol/L de tris-ácido clorídrico usando politron (Kinematica). O homogenado obtido foi centrifugado a 20.000×g por 30 minutos e o sobrenadante foi centrifugado a 100.000×g por 90 min. O precipitado foi colocado em

10 suspensão 0,25 mol/L de solução de sacarose, sobreposta em uma solução de sacarose a 0,25 mol/L contendo 7,5 % de Ficoll, e centrifugada a 100.000×g por 5 horas. A fração contendo a interface entre ambas as camadas foi recuperada, e centrifugamente lavada com solução a 0,25 mol/L de sacarose.

A fração microssômica obtida foi usada como um produto

15 padrão protônico, potássico – adenosina trifosfatase.

A 40 ml de um tampão de HEPES-tris a 50 mmol/L (5 mmol/L de cloreto de magnésio, 10 mmol/L de cloreto de potássio, 10 µmol/L de valinomicina, pH = 6,5) contendo 2,5 µg/ml (com base na concentração de proteína) do produto de padrão de enzima foi adicionado um composto de

20 teste (5 ml) dissolvido em uma solução a 10 % aquosa de sulfóxido de dimetila, e a mistura foi incubada a 37° C por 30 minutos. A reação de enzima foi iniciada pela adição de 5 ml de uma solução salina a 2 mmoles/L de trifosfato de adenosina tris (50 mmol/L de tampão de HEPES-tris (5 mmol/L de cloreto de magnésio, pH 6,5)). A reação enzimática foi realizada a 37° C

25 por 20 minutos, e 15 ml de uma solução de verde de malaquita (solução a 0,12 % de verde de malaquita em ácido sulfúrico (2,5 mol/L), 7,5 % de molibdato de amônio e 11 % de Tween 20 foram misturados a uma razão de 100:25:2) foram adicionados para extinguir a reação. Depois deixando repousar na temperatura ambiente por 15 minutos, o produto de reação

resultante de fósforo inorgânico com verde de malaquita foi colorimetricamente determinado em um comprimento de onda de 610 nm. Além disso, a quantidade do ácido fosfórico inorgânico na solução de reação livre de cloreto de potássio foi medida da mesma maneira, que foi subtraída da quantidade de ácido fosfórico inorgânico na presença de cloreto de potássio para determinar a atividade protônica, potássica – adenosina trifosfatase. A razão inibitória (%) foi determinada a partir do valor de atividade do controle e os valores de atividade de várias concentrações do composto de teste, e os 50 % da concentração inibitória (IC₅₀) do próton, potássio – adenosina trifosfatase foram determinados. Os resultados são mostrados nas Tabela 24.

Experimental Exemplo 2

A linha de célula derivada de câncer hepático humano HepG2 (ATCC Nº HB-8065) foi passada usando meio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM; Invitrogen) contendo 10 % de soro fetal bovino (FBS; TRACE SCIENTIFIC LTD.), 1 mmol/L de piruvato de sódio (Invitrogen), 2 mmoles/L de L-glutamina (Invitrogen), 50 IU/ml de penicilina (Invitrogen) e 50 µg/ml de estreptomicina (Invitrogen) a 5 % de CO₂, 37° C. O reagente de teste foi preparado com DMSO a 10 mM, e ainda diluída com meio DMEM contendo 0,5 % de FBS, 1 mmol/L de piruvato de sódio, 2 mmoles/L de L-glutamina, 50 IU/ml de penicilina e 50 µg/ml de estreptomicina a uma concentração final de DMSO de 0,1 %. HepG2 (2×10^4 células/reservatório) foi cultivada em uma placa branca de 96 reservatórios (Costar) com o reagente de teste a 5 % de CO₂, 37° C. Depois de cultivar por um dia, o teor de ATP intracelular foi medido usando ATPLite® (PerkinElmer Life Sciences). Os resultados são mostrados na Tabela 24 ($n \geq 3$, valor médio $\pm$ SD) como um valor relativo (%) ao controle (sem adição de medicamento) a 30 µM.

Tabela 24

Exemplo N°	Atividade inibitória de H ⁺ /K ⁺ -ATPase (IC ₅₀ , nM)	Teor de ATP (% , 30 µM)
2	13	45,2
5	65	73,9
24	34	76,5
8	22	87,9
29	41	71,5
34	8,8	53,6
41	43	86,7
44	48	78,5
47	58	81,8
74	210	95,2

A partir dos resultados da Tabela 24, está claro que o composto (I) da presente invenção tem uma atividade inibitória da H⁺/K⁺-ATPase superior, e além disso mostra citotoxicidade baixa.

5 Aplicabilidade Industrial

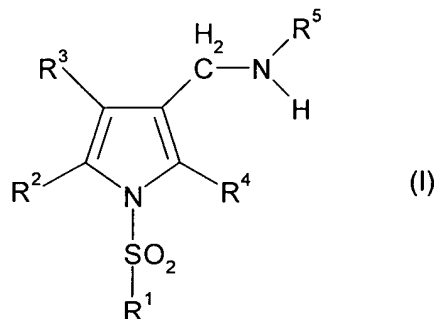
Visto que o composto (I) da presente invenção mostra um efeito inibidor da bomba de próton superior (enquanto que os inibidores da bomba de próton convencionais tais como omeprazol, lansoprazol, etc. formam uma ligação covalente com um resíduo de cisteína de H⁺/K⁺-ATPase e inibem irreversivelmente a atividade inibidora, visto que o composto (I) inibe a atividade da bomba de próton (H⁺/K⁺-ATPase) reversivelmente e em uma maneira inibidora do antagonista de K⁺ para suprimir consequentemente a secreção ácida, é algumas vezes aludido como um bloqueador ácido competitivo com o potássio: P-CAB ou um antagonista da bomba de ácido (ACPA ou APA)), este pode fornecer uma composição farmacêutica clinicamente útil para a profilaxia e/ou tratamento de úlcera péptica, Síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite erosiva, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), dispepsia funcional, câncer gástrico, linfoma de MALT estomacal ou hiper acidez gástrica; ou um inibidor da hemorragia gastrointestinal superior devido à úlcera péptica, úlcera de estresse agudo, gastrite hemorrágica ou estresse

invasivo. Visto que o composto (I) mostra toxicidade baixa e é superior na solubilidade em água, cinéticas *in vivo* e expressão de eficácia, o mesmo é útil como uma composição farmacêutica. Além disso, visto que o composto (I) é estável mesmo sob as condições ácidas, que possibilita a administração oral do composto como um tablete convencional e outros sem formular uma preparação entericamente revestida. Isto tem uma consequência de que a preparação de tablete e outros pode ser feita menor, que é vantajoso em que o mesmo é facilmente deglutido pelos pacientes que tenham dificuldade em deglutição, particularmente os idosos e crianças. Além disso, visto que um efeito de liberação prolongada proporcionado pelas preparações entericamente revestidas está ausente, a expressão de uma ação supressiva da secreção do ácido gástrico é rápida, e o alívio de sintomas tais como a dor e outros é rápida.

Este pedido está fundamentado nos pedidos de patente N^{os} 2005 - 250356 e 2006 - 100626 depositados no Japão, os conteúdos dos quais são incorporados integralmente aqui por esta referência.

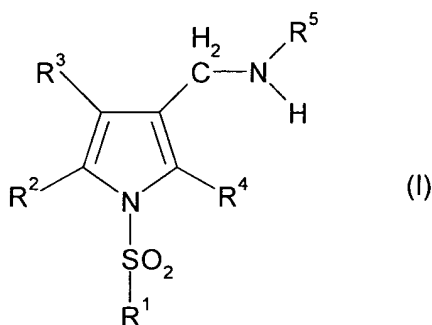
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I):



em que R^1 é um grupo heterocíclico monocíclico contendo
 5 nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um
 heterociclo, o grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio
 opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo
 opcionalmente tem substituinte(s), R^2 é um grupo arila C_{6-14} opcionalmente
 substituído, um grupo tienila opcionalmente substituído ou um grupo piridila
 10 opcionalmente substituído, R^3 e R^4 são cada um, um átomo de hidrogênio ou
 um de R^3 e R^4 é um átomo de hidrogênio e o outro é um grupo alquila inferior
 opcionalmente substituído, um grupo acila, um átomo de halogênio, um grupo
 ciano ou um grupo nitro, e R^5 é um grupo alquila ou um sal deste.

15 2. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado
 pela fórmula (I):



em que R^1 é um grupo heterocíclico monocíclico contendo
 nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um
 heterociclo, o grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio
 opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo

opcionalmente tem substituinte(s), R^2 é um grupo arila C_{6-14} opcionalmente substituído ou um grupo tienila opcionalmente substituído, R^3 e R^4 são cada um, um átomo de hidrogênio ou um de R^3 e R^4 é um átomo de hidrogênio e o outro é um grupo alquila inferior opcionalmente substituído, um grupo acila, um átomo de halogênio, um grupo ciano ou um grupo nitro, e R^5 é um grupo alquila ou um sal deste.

3. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é um grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio.

10 4. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o grupo heterocíclico monocíclico contendo nitrogênio é um grupo piridila.

15 5. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo fenila opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes selecionados de (i) um átomo de halogênio e (ii) um alquila C_{1-6} opcionalmente substituído por 1 a 5 átomos de halogênio.

20 6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo piridila opcionalmente substituído por 1 a 4 substituinte(s) selecionado(s) de alquila C_{1-6} , um átomo de halogênio, alcóxi, ciano, acila, nitro e amino.

7. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^4 são cada um, um átomo de hidrogênio.

8. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^5 é um grupo metila.

25 9. Composto, caracterizado pelo fato de ser 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina ou um sal deste.

10. Composto, caracterizado pelo fato de ser 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina ou um sal

deste.

11. Composto, caracterizado pelo fato de ser N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina ou um sal deste.

5 12. Composto, caracterizado pelo fato de ser 1-[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina ou um sal deste.

10 13. Composto, caracterizado pelo fato de ser 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina ou um sal deste.

14. Composto, caracterizado pelo fato de ser N-metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina ou um sal deste.

15 15. Pró-droga, caracterizada pelo fato de que é do composto como definido nas reivindicações 1 ou 2.

16 16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreendo o composto como definido nas reivindicações 1 ou 2 ou uma pró-droga deste.

17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que é um inibidor da secreção ácida.

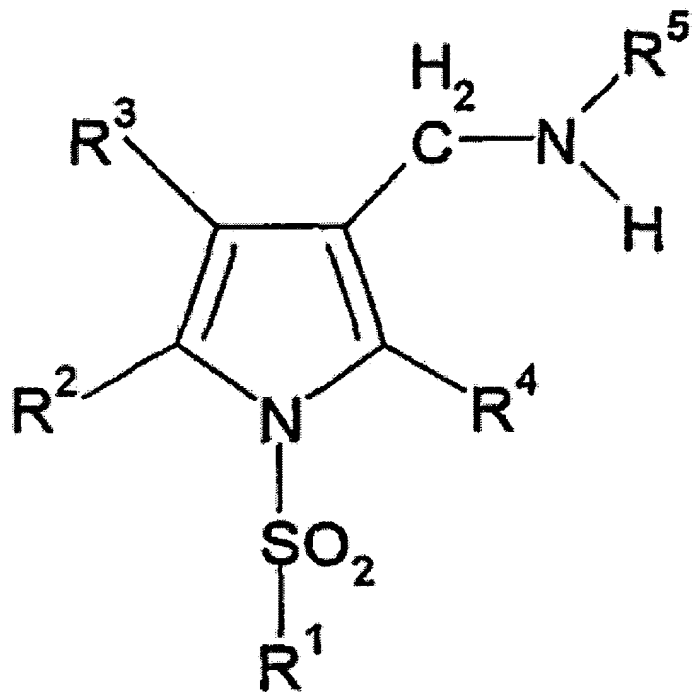
20 18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que é um bloqueador ácido competitivo com o potássio.

25 19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que é um agente para o tratamento ou profilaxia de úlcera péptica, Síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite erosiva, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), dispepsia funcional, câncer gástrico, linfoma de MALT estomacal ou hiper acidez gástrica; ou um inibidor da hemorragia gastrointestinal superior devido à úlcera péptica, úlcera de estresse agudo,

gastrite hemorrágica ou estresse invasivo.

20. Método para tratar ou prevenir uma doença sendo úlcera péptica, Síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite erosiva, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), dispepsia funcional, câncer gástrico, linfoma de MALT estomacal ou hiper acidez gástrica; ou um método para inibir a hemorragia gastrointestinal superior devido à úlcera péptica, úlcera de estresse agudo, gastrite hemorrágica ou estresse invasivo, caracterizados pelo fato de que compreendem administrar uma quantidade eficaz do composto como definido nas reivindicações 1 ou 2 ou uma pró-droga deste a um mamífero.

21. Uso do composto como definido nas reivindicações 1 ou 2 ou de uma pró-droga deste, caracterizado pelo fato de ser para a produção de uma composição farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de úlcera péptica, Síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite erosiva, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), dispepsia funcional, câncer gástrico, linfoma de MALT estomacal ou hiper acidez gástrica; ou um inibidor da hemorragia gastrointestinal superior devido à úlcera péptica, úlcera de estresse agudo, gastrite hemorrágica ou estresse invasivo.

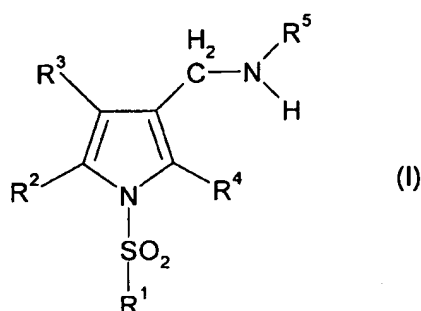


(I)

RESUMO

“COMPOSTO, PRÓ-DROGA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR OU PREVENIR UMA DOENÇA, E, USO DO COMPOSTO”

- 5 A presente invenção fornece um composto tendo um efeito inibidor da secreção ácida superior e que mostra uma atividade anti-úlceras e outras. A presente invenção fornece um composto representado pela fórmula (I)



- em que R^1 é um grupo heterocíclico monocíclico contendo
 10 nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo, o grupo monocíclico heterocíclico contendo nitrogênio opcionalmente condensado com um anel de benzeno ou um heterociclo opcionalmente tem substituinte(s), R^2 é um grupo arila C_{6-14} opcionalmente substituído, um grupo tienila opcionalmente substituído ou um grupo piridila
 15 opcionalmente substituído, R^3 e R^4 são cada um, um átomo de hidrogênio ou um de R^3 e R^4 é um átomo de hidrogênio e o outro é um grupo alquila inferior opcionalmente substituído, um grupo acila, um átomo de halogênio, um grupo ciano ou um grupo nitro, e R^5 é um grupo alquila ou um sal deste.