

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

(22) Data de pedido: <b>2009.08.26</b>	(73) Titular(es): <b>TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED</b> <b>1-1, DOSHOMACHI-4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045</b> <b>JP</b>
(30) Prioridade(s): <b>2008.08.27 JP 2008218851</b> <b>2008.10.17 JP 2008269099</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2011.05.11</b>	(72) Inventor(es): <b>HARUYUKI NISHIDA</b> <b>JP</b> <b>YASUYOSHI ARIKAWA</b> <b>JP</b> <b>IKUO FUJIMORI</b> <b>JP</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2013.05.01</b> <b>129/2013</b>	(74) Mandatário: <b>ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE PIRROLE**

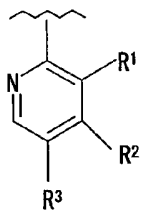
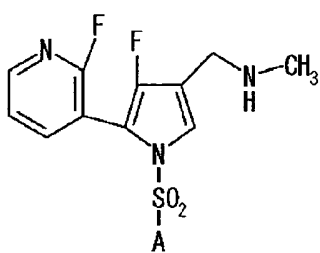
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA: EM QUE A É GRUPO PIRIDILO POSSUINDO PELO MENOS UM SUBSTITUINTE EM QUE R1, R2 E R3 SÃO, CADA, UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO, UM ÁTOMO DE HALOGÉNEO, UM GRUPO ALQUILO C1-6 OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO COM HALOGÉNEO OU UM GRUPO ALCOXILO C1-6 OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO COM HALOGÉNEO, R4 E R6 SÃO, CADA, UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO, UM ÁTOMO DE HALOGÉNEO OU UM GRUPO ALQUILO C1-6 OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO COM HALOGÉNEO, R5 É UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO, UM ÁTOMO DE HALOGÉNEO, UM GRUPO ALQUILO C1-6 OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO COM HALOGÉNEO OU UM GRUPO ALCOXILO C1-6 OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO COM HALOGÉNEO, E R7 É UM ÁTOMO DE HIDROGÉNIO OU UM GRUPO ALQUILO C1-6 OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO COM HALOGÉNEO OU UM SEU SAL, OU UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO.

## RESUMO

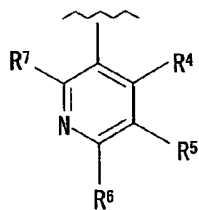
### "COMPOSTOS DE PIRROLE"

A presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula: em que A é grupo piridilo possuindo pelo menos um substituinte em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são, cada, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo ou um grupo alcoxilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo,  $R^4$  e  $R^6$  são, cada, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo,  $R^5$  é um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo ou um grupo alcoxilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo, e  $R^7$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo ou um seu sal, ou uma composição farmacêutica contendo o mesmo.



(A-1)

ou



(A-2)

## **DESCRIÇÃO**

### **"COMPOSTOS DE PIRROLE"**

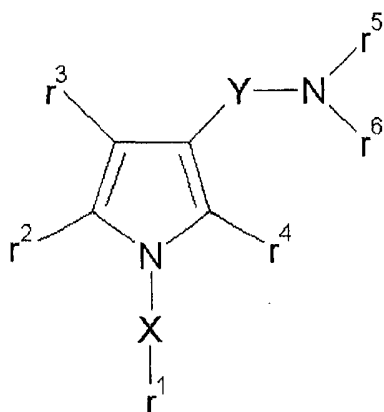
#### CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a compostos de pirrole possuindo uma actividade supressora de secreção ácida.

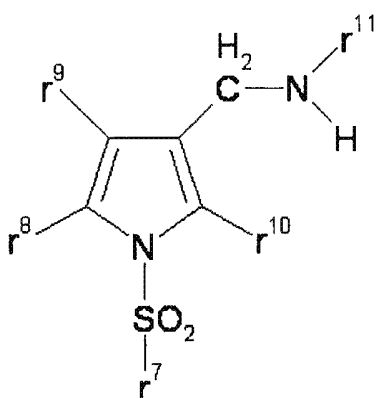
#### (ANTECEDENTES DA INVENÇÃO)

Os inibidores da bomba de protões representados pelo omeprazole, os quais suprimem a secreção de ácido gástrico para o tratamento de úlcera péptica, esofagite de refluxo, têm sido extensamente utilizados em situações clínicas. No entanto, os inibidores da bomba de protões existentes estão associados a problemas em termos de efeito e de efeitos secundários. Para ser específico, uma vez que os inibidores da bomba de protões existentes são instáveis sob condições ácidas, estes são frequentemente formulados como preparações entéricas, em cujo caso são necessárias várias horas antes do início da acção e cerca de 5 dias para exhibir eficácia máxima por administração consecutiva. Além disso, tem sido desejado um melhoramento, uma vez que os inibidores da bomba de protões existentes exibem efeitos de tratamento variáveis devido ao polimorfismo da enzima metabólica e interacção farmacológica com medicamentos, tal como o diazepam.

Como compostos de pirrole possuindo uma acção inibidora da bomba de protões, a referência de patente 1 descreve um composto representado pela fórmula:

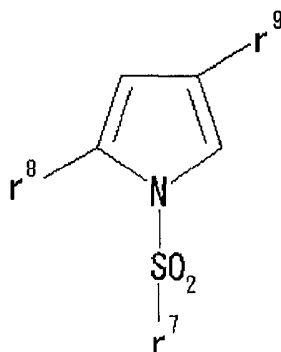


em que X e Y são iguais ou diferentes e, cada, é uma ligação ou um espaçador possuindo 1 a 20 átomos na cadeia principal,  $r^1$  é um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído ou um grupo heterocíclico opcionalmente substituído,  $r^2$ ,  $r^3$  e  $r^4$  são iguais ou diferentes e, cada, é um átomo de hidrogénio, um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, um grupo tienilo opcionalmente substituído, um grupo benzo[b]tienilo opcionalmente substituído, um grupo furilo opcionalmente substituído, um grupo piridilo opcionalmente substituído, um grupo pirazolilo opcionalmente substituído, um grupo pirimidinilo opcionalmente substituído, um grupo acilo, um átomo de halogéneo, um grupo ciano ou um grupo nitro, e  $r^5$  e  $r^6$  são iguais ou diferentes e, cada, é um átomo de hidrogénio ou um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído. Além disso, como um composto de pirrole possuindo uma actividade inibidora da bomba de protões, o documento de patente 2 descreve um composto representado pela fórmula



em que  $r^7$  é um grupo heterocíclico monocíclico contendo azoto opcionalmente fundido com um anel benzeno ou heterociclo, o grupo heterocíclico monocíclico contendo azoto opcionalmente fundido com um anel benzeno ou heterociclo tem opcionalmente substituinte(s),  $r^8$  é um grupo arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente substituído, um grupo tienilo opcionalmente substituído ou um grupo piridilo opcionalmente substituído,  $r^9$  e  $r^{10}$  são iguais ou diferentes e, cada, é um átomo de hidrogénio ou um de  $r^9$  e  $r^{10}$  é um átomo de hidrogénio e o outro é um grupo alquilo inferior opcionalmente substituído, um grupo acilo, um átomo de halogéneo, um grupo ciano ou um grupo nitro, e  $r^{11}$  é um grupo alquilo.

Além disso, como um fármaco terapêutico para doenças neoplásicas ou doenças auto-imunes, a referência de patente 3 descreve um composto representado pela fórmula:



em que  $r^7$  é arilo, aralquilo, heteroarilo ou semelhantes,  $r^8$  é arilo, heteroarilo ou semelhantes, e  $r^9$  é arilo, heteroarilo, aminometilo opcionalmente substituído ou semelhantes.

#### LISTA DE CITAÇÕES

#### LITERATURA DE PATENTES

Referência de patente 1: WO 2006/036024

Referência de patente 2: WO 2007/026916

Referência de patente 3: WO 2004/103968

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

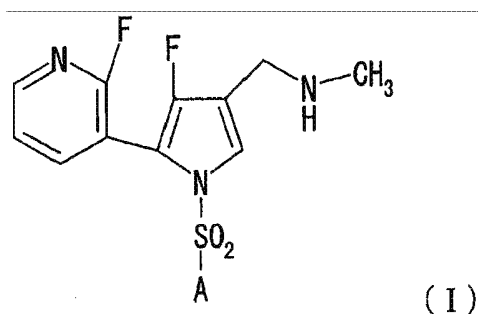
#### PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

Prevê-se que um medicamento que suprima eficazmente a secreção de ácido gástrico como os inibidores da bomba de prótons conhecidos, o qual esteja melhorado em termos de instabilidade em condições ácidas, dispersão de efeitos devido ao polimorfismo da enzima metabólica e interação farmacológica, que são problemas dos inibidores da bomba de prótons conhecidos,

exiba um efeito de tratamento mais superior na úlcera péptica, esofagite de refluxo. No entanto, como a situação se encontra, um inibidor da bomba de prótons capaz de satisfazer suficientemente estes requisitos não foi encontrado. Por conseguinte, é um objectivo da presente invenção proporcionar um composto possuindo um efeito supressor da secreção ácida superior (particularmente, efeito inibidor da bomba de prótons) que foi melhorado em relação a estes problemas.

#### MEIOS DE RESOLUÇÃO DOS PROBLEMAS

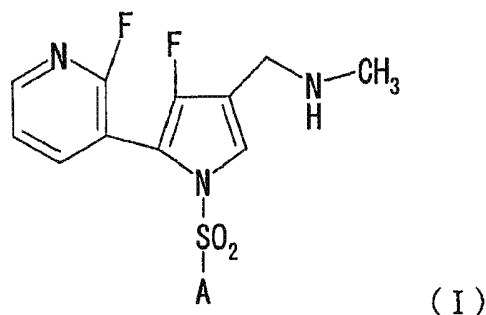
A presente requerente realizou vários estudos e determinou que um composto representado pela fórmula (I):



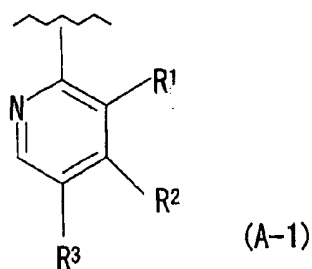
em que os símbolos são definidos abaixo, ou um seu sal [a seguir a ser por vezes abreviado como composto (I)] tem inesperadamente um efeito inibidor da bomba de prótons muito forte e é completamente satisfatório como um medicamento, o que resultou na realização da presente invenção.

Por conseguinte, a presente invenção refere-se ao seguinte.

[1] Um composto representado pela fórmula (I)



em que A é um grupo piridilo possuindo pelo menos um substituinte:



em que  $R^1$  e  $R^3$  são ambos átomos de hidrogénio,  $R^2$  é um átomo de halogéneo, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo ou um grupo alcóxilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo, ou um seu sal,

[2] o composto do [1] supramencionado, em que  $R^2$  é um grupo alquilo  $C_{1-6}$  ou um grupo alcóxilo  $C_{1-6}$ , ou um seu sal,

[3] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina, ou um seu sal,

[4] 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina, ou um seu sal,



[5] uma composição farmacêutica compreendendo o composto do [1] supramencionado ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,

[6] a composição farmacêutica do supramencionado [5], para utilização na supressão de secreção ácida,

[7] a composição farmacêutica do [5] supramencionado, para utilização na profilaxia ou tratamento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), esôfago de Barrett, dispepsia funcional, cancro gástrico, linfoma MALT do estômago ou úlcera provocada por fármaco anti-inflamatório não esteróide, hiperacidez gástrica ou úlcera devido a stress pós-operatório; ou para utilização na inibição de sangramento gastrointestinal superior devido a úlcera péptica, úlcera aguda de stress, gastrite hemorrágica ou stress invasivo,

[8] o composto do [1] supramencionado ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização para o tratamento ou prevenção de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), esôfago de Barrett, dispepsia funcional, cancro gástrico, linfoma MALT do estômago, ou úlcera provocada por fármaco anti-inflamatório não esteróide, hiperacidez gástrica ou úlcera devido a stress pós-operatório; ou para utilização para inibir o sangramento gastrointestinal superior devido a úlcera péptica, úlcera aguda de stress, gastrite hemorrágica ou stress invasivo,

[9] utilização do composto do [1] supramencionado ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para a produção de um medicamento

para a profilaxia ou tratamento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cancro gástrico, linfoma MALT do estômago, ou úlcera provocada por fármaco anti-inflamatório não esteróide, hiperacidez gástrica ou úlcera devido a stress pós-operatório; ou para a inibição de sangramento gastrointestinal superior devido a úlcera péptica, úlcera aguda de stress, gastrite hemorrágica ou stress invasivo.

#### EFEITO DA INVENÇÃO

O composto (I) da presente invenção exibe um efeito inibidor da bomba de protões superior. Os inibidores da bomba de protões convencionais, tais como omeprazole, lansoprazole são convertidos em formas activas num ambiente ácido de células parietais gástricas e formam uma ligação covalente com um resíduo de cisteína da  $H^+/K^+$ -ATPase e inibem de forma irreversível a actividade enzimática. Pelo contrário, o composto (I) inibe a actividade da bomba de protões ( $H^+/K^+$ -ATPase) de uma maneira reversível e competitiva com o  $K^+$  e, consequentemente, suprime a secreção ácida. Por conseguinte, este é por vezes designado como um bloqueador de ácido competitivo com potássio (P-CAB) ou um antagonista da bomba de ácido (APA). O composto (I) exibe rapidamente a acção e apresenta a eficácia máxima a partir da administração inicial. Além disso, o seu metabolismo é menos influenciado pelo polimorfismo metabólico e a variação de eficácia entre doentes é pequena. Além disso, determinou-se que o composto (I) é concebido para ter uma estrutura química característica em que (i) o substituinte na posição 5 do anel de pirrole é um grupo 2-F-3-piridilo, (ii) o

substituente na posição 4 do anel de pirrole é um átomo de flúor e (iii) a posição 1 do anel de pirrole é um grupo 2-piridilsulfonilo possuindo pelo menos um substituinte como definido na reivindicação 1, e essa estrutura química é favorável a uma forte actividade inibidora da bomba de prótons e diminui significativamente a citotoxicidade. Além disso, é caracterizada por a substituição da posição 4 do anel de pirrole com um átomo de flúor no composto (I) baixar a basicidade (valor de pKa) da unidade de metilaminometilo devido a um efeito atrator de electrão do átomo de flúor e diminuir o risco de expressão de toxicidade derivada de basicidade forte, e por a introdução de pelo menos um substituinte no grupo 2-piridilo em A do composto (I) como definido na reivindicação 1 controlar a duração da acção de forma óptima. Assim, a presente invenção pode proporcionar um agente clinicamente útil para a profilaxia ou tratamento de úlcera péptica (e. g., úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera provocada por fármaco anti-inflamatório não esteróide, úlcera devido a stress pós-operatório, etc.), síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite erosiva, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cancro gástrico, linfoma MALT do estômago ou hiperacidez; ou um supressor do sangramento gastrointestinal superior devido a úlcera péptica, úlcera aguda de stress, gastrite hemorrágica ou stress invasivo. Uma vez que o composto (I) exhibe toxicidade baixa e é superior em termos de solubilidade em água, cinética *in vivo* e apresentação de eficácia, é útil como uma composição farmacêutica. Uma vez que o composto (I) é estável, mesmo em condições ácidas, pode ser administrado por via oral como um comprimido convencional sem ser formulado numa preparação revestida entericamente. Isto tem uma consequência vantajosa porque a preparação (comprimido) pode

ser tornada mais pequena e pode ser facilmente deglutida por doentes possuindo dificuldade de deglutição, particularmente os idosos e crianças. Além disso, uma vez que está isenta do efeito de libertação prolongada proporcionado pelas preparações revestidas entericamente, o início da supressão da secreção de ácido gástrico é rápido e os sintomas, tal como a dor, podem ser aliviados rapidamente.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

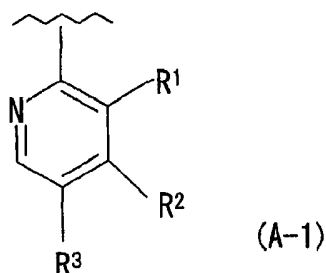
A Fig. 1 mostra os resultados do teste de medição do pH do perfusato no modelo de perfusão do estômago de ratos anestesiados no Exemplo 2.

A Fig. 2 mostra os resultados do teste de medição do pH do perfusato no modelo de perfusão do estômago de ratos anestesiados no Exemplo 5 (comparativo).

A Fig. 3 mostra os resultados do teste de medição do pH do perfusato no modelo de perfusão do estômago de ratos anestesiados no Exemplo 24.

#### (Descrição Detalhada da Invenção)

Na presente descrição, os exemplos do "átomo de halogéneo" e "halogéneo" incluem um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo e um átomo de iodo. Na fórmula (I), A é um grupo piridilo possuindo pelo menos um substituinte como definido na reivindicação 1. O "grupo piridilo possuindo pelo menos um substituinte" para A é um grupo representado pela fórmula



em que  $R^1$  e  $R^3$  são, cada, um átomo de hidrogénio, e  $R^2$  é um átomo de halogéneo, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo ou um grupo alcóxido  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo.

O "grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo" para  $R^2$  é um grupo alquilo  $C_{1-6}$  possuindo opcionalmente 1 a 5 (de um modo preferido 1 a 3) átomos de halogéneo (e. g., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo), e os seus exemplos incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, iso-hexilo, trifluorometilo.

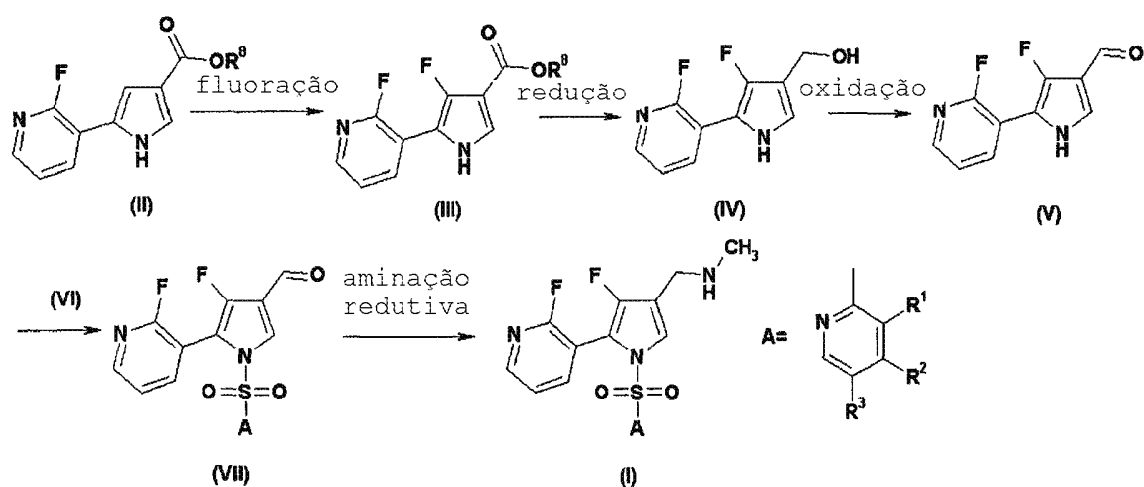
O "grupo alcóxido  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo" para  $R^2$  é um grupo alcóxido  $C_{1-6}$  possuindo opcionalmente 1 a 5 (de um modo preferido 1 a 3) átomos de halogéneo (e. g., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo) e os seus exemplos incluem metóxido, etóxido, propóxido, isopropóxido, butóxido, isobutóxido, sec-butóxido, pentilóxido, hexilóxido, fluorometóxido, trifluorometóxido.

Dos compostos (I) são preferidos os seguintes compostos. 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina ou um seu sal, e 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina ou um seu sal.

Os exemplos do sal do composto (I) incluem os sais de metais, sal de amônio, sais com bases orgânicas, sais com bases inorgânicas, sais com ácidos orgânicos, sais com aminoácidos básicos ou ácidos. Os exemplos preferidos dos sais de metais incluem os sais de metais alcalinos, tais como sal de sódio, sal de potássio; sais de metais alcalino-terrosos, tais como sal de cálcio, sal de magnésio, sal de bário; sal de alumínio. Os exemplos preferidos dos sais com bases orgânicas incluem um sal com trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclo-hexilamina, diciclo-hexilamina, N,N'-dibenziletilenodiamina. Os exemplos preferidos dos sais com ácidos inorgânicos incluem um sal com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Os exemplos preferidos dos sais com ácidos orgânicos incluem um sal com ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico. Os exemplos preferidos dos sais com aminoácidos básicos incluem um sal com arginina, lisina, ornitina. Os exemplos preferidos dos sais com aminoácidos ácidos incluem um sal com ácido aspártico, ácido glutâmico. Destes são preferidos os sais farmacêuticamente aceitáveis. Por exemplo, quando um composto contém um grupo funcional ácido podem ser mencionados os sais inorgânicos, tais como o sal de metal

alcalino (e. g., sal de sódio, sal de potássio, etc.), sal de metal alcalino-terroso (e. g., sal de cálcio, sal de magnésio, sal de bário, etc.), sal de amônio; e quando um composto contém um grupo funcional básico podem ser mencionados, por exemplo, os sais com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ou sais com ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico.

São explicados os métodos de produção do composto (I) na presente invenção. Os compostos (II)-(XXXIII) na fórmula podem formar sais e como sais desse tipo podem ser mencionados, por exemplo, aqueles semelhantes aos sais do composto (I). Apesar dos compostos obtidos nos respectivos passos poderem ser utilizados na reacção seguinte na forma de uma mistura reaccional ou um produto em bruto, também podem ser facilmente isolados e purificados da mistura reaccional por um meio de separação e purificação conhecido, tais como recristalização, destilação, cromatografia.



O composto (II) em que  $R^8$  é um grupo alquilo  $C_{1-4}$ , tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo pode ser produzido de acordo com um método conhecido *per se*, tal como o método descrito em Chem. Pharm. Bull., vol. 49, p. 1406 (2001), Tetrahedron Letters, vol. 35, p. 5989 (1994) ou um seu método análogo.

O composto (III) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido por fluoração do composto (II) com um reagente de fluoração, tais como sal de N-fluoropiridínio, difluoreto de xénon. A quantidade do reagente de fluoração a ser utilizada é 0,75 - 10 equivalentes, de um modo preferido 1 - 5 equivalentes, relativamente ao composto (II). Esta reacção é vantajosamente realizada utilizando um solvente inerte à reacção. Apesar do solvente não estar particularmente limitado, desde que a reacção prossiga são preferidos os hidrocarbonetos, tais como benzeno, tolueno, tetra-hidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo ou um seu solvente misto. Apesar do tempo de reacção variar dependendo dos reagentes e solvente a serem utilizados, é geralmente de 10 min a 24 h, de um modo preferido 30 min a 12 h. A temperatura de reacção é geralmente de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de um modo preferido  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Além disso, pode-se introduzir um grupo flúor por reacções, por passos, por exemplo, bromação com N-bromossuccinimida (NBS), seguida de conversão num flúor grupo por reacção de substituição.

O composto (IV) pode ser produzido reduzindo o composto (III) com um agente de redução, tais como hidreto de alumínio lítio, hidreto de diisobutil-alumínio, boro-hidreto de sódio, boro-hidreto de cálcio. Como agente de redução é particularmente preferido o hidreto de diisobutil-alumínio. A quantidade de agente de redução a ser utilizada é

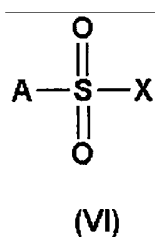


0,75 - 10 equivalentes, de um modo preferido 1 - 5 equivalentes, relativamente ao composto (III).

Esta reacção é vantajosamente realizada utilizando um solvente inerte à reacção. Apesar do solvente não estar particularmente limitado, desde que a reacção prossiga são preferidos solventes tal como hidrocarbonetos, tais como benzeno, tolueno, éteres, tais como tetra-hidrofurano, éter dietílico, etc. e um seu solvente misto. Apesar do tempo de reacção variar dependendo dos reagentes e solventes a serem utilizados, é geralmente de 10 min a 24 h, de um modo preferido 30 min a 8 h. A temperatura de reacção é geralmente de -78 °C a 100 °C, de um modo preferido -78 °C a 25 °C.

O composto (V) pode ser produzido fazendo reagir o composto (IV) com um oxidante, tais como complexo de ácido crómico-piridina, clorocromato de piridínio, dióxido de manganês, complexo de trióxido de enxofre-piridina, perrutenato de tetra-n-propilamónio. Como o oxidante é preferido dióxido de manganês, complexo de trióxido de enxofre-piridina ou perrutenato de tetra-n-propilamónio. Esta reacção de oxidação pode ser realizada, por exemplo, de acordo com o método descrito em Synthesis, p. 639 (1994).

O composto (VII) pode ser produzido fazendo reagir o composto (V) com um composto representado pela fórmula (VI)



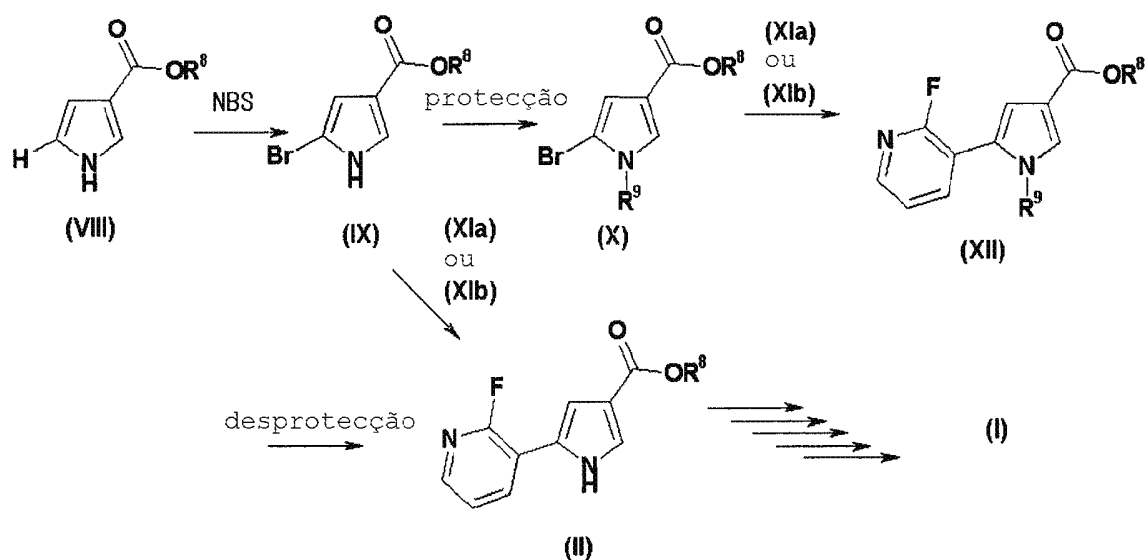
em que X é um átomo de halogéneo tal como um átomo de flúor, um átomo de cloro, e o outro símbolo é como definido acima. A quantidade de composto (VI) a ser utilizada é 0,75 - 10 mol, de um modo preferido 1 - 3 mol, por 1 mol de composto (V).

Esta reacção é vantajosamente realizada utilizando um solvente inerte à reacção. Apesar do solvente não estar particularmente limitado, desde que a reacção prossiga são preferidos hidrocarbonetos, tais como benzeno, tolueno, éteres tal como tetra-hidrofurano, amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo ou um seu solvente misto.

A utilização de uma base é eficaz para a reacção. Como a base podem ser mencionadas, por exemplo, bases inorgânicas, tais como hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, sais básicos, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidrogenocarbonato de sódio, bases de metais, tais como etóxido de potássio, terc-butóxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, aminas aromáticas, tais como piridina, lutidina, aminas terciárias, tais como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina. A quantidade da base a ser utilizada é 0,8 a 10 mol, de um modo preferido 1 a 5 mol, por 1 mol de composto (V). A reacção também pode ser realizada, e é vantajosa, na presença conjunta de um éter de coroa. Como o éter de coroa podem ser mencionados, por exemplo, o éter 15-coroa-5, éter 18-coroa-6. A quantidade do éter de coroa a ser utilizada é 0,01 a 10 mol, de um modo preferido 1 a 5 mol, por 1 mol de composto (V). Apesar do tempo de reacção variar dependendo dos reagentes e solvente a serem

utilizados, é geralmente 1 min a 48 h, de um modo preferido 10 min a 8 h. A temperatura de reacção é geralmente -20 °C a 100 °C, de um modo preferido 0 °C a 50 °C.

O composto (I) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido utilizando o composto (VII) e metilamina ou um seu sal, por uma reacção de aminação reductiva análoga ao método descrito em Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14-III, p. 1380 - 1385 (publicado por MARUZEN CO., LTD.). Além disso, o composto (II) também pode ser produzido de acordo com o método seguinte e o composto (I) pode ser produzido utilizando um método semelhante ao método descrito acima.



O composto (VIII) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido de acordo com um método conhecido *per se*, por exemplo, os métodos descritos em 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), ou um seu método análogo.

O composto (IX) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido fazendo reagir o composto (VIII) com N-bromossuccinimida (NBS). A N-bromossuccinimida (NBS) é de um modo preferido utilizada em cerca de um equivalente relativamente ao composto (VIII) e a reacção é de um modo preferido realizada sob uma atmosfera de gás inerte, tais como azoto, árgon.

Esta reacção é vantajosamente realizada utilizando um solvente inerte à reacção. Apesar do solvente não estar particularmente limitado, desde que a reacção prossiga, são preferidos solventes, tais como éteres (e. g., tetra-hidrofurano, éter dietílico), amidas (e. g., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), um seu solvente misto. Apesar do tempo de reacção variar dependendo dos reagentes e solvente a serem utilizados, é geralmente de 10 min a 24 h, de um modo preferido 5 a 12 h. A temperatura de reacção é geralmente  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $80^{\circ}\text{C}$ , de um modo preferido  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $30^{\circ}\text{C}$ .

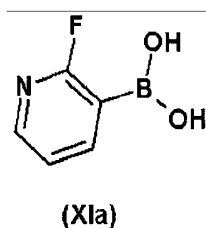
A adição de uma base é por vezes eficaz para a reacção. Apesar da base a ser utilizada não estar limitada desde que a reacção prossiga, podem ser mencionadas bases orgânicas, tais como piridina, picolina, lutidina. A quantidade da base orgânica a ser utilizada é 0,001 a 10 equivalentes, de um modo preferido 0,001 a 0,1 equivalente, por composto (VIII).

O composto (X) em que  $R^9$  é um grupo de protecção de pirrole e os outros símbolos são como definidos acima pode ser produzido protegendo o azoto do pirrole do composto (IX). O grupo de protecção de pirrole não está particularmente limitado e os seus exemplos incluem um grupo terc-butoxicarbonilo (grupo BOC), um

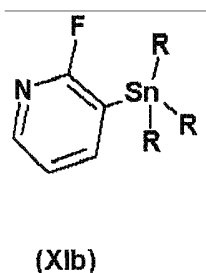
grupo benziloxycarbonilo (grupo Cbz), um grupo arilo ou um heteroarilsulfonilo, um grupo benzilo, um grupo triisopropilsililo.

Esta reacção de protecção pode ser realizada de acordo com um método conhecido *per se*, por exemplo, um método análogo ao método descrito em *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, p. 494-653, Wiley-Interscience (1999).

O composto (XII) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido fazendo reagir o composto (X) com um composto representado pela fórmula (XIa)

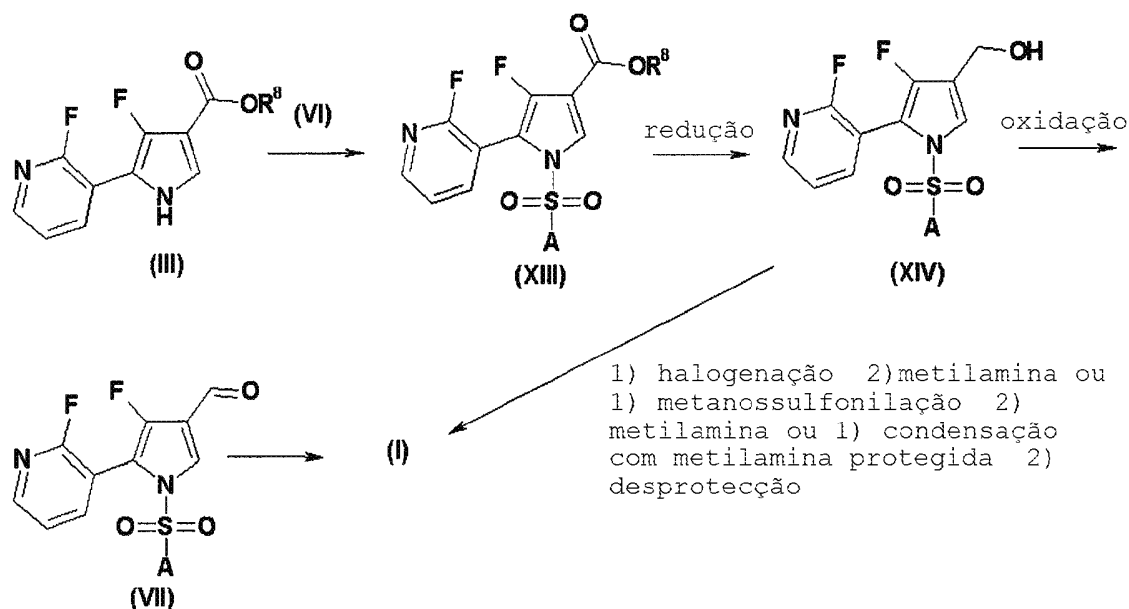


em que cada símbolo é como definido acima, ou vários derivados éster da fórmula (XIa) de acordo com o método descrito em *Synthetic Communications*, vol. 11, página 513 (1981), ou um seu método análogo. Além disso, pode ser produzido fazendo reagir o composto (X) com um composto representado pela fórmula (XIb)



em que R é um grupo alquilo ou um grupo arilo, de acordo com o método descrito em *Synthesis*, vol. 7, páginas 564-565 (1986) ou um seu método análogo. Os exemplos do "grupo alquilo" para R incluem um grupo metilo e um grupo n-butilo, e os exemplos do "grupo arilo" incluem um grupo fenilo.

O composto (II) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido a partir do composto (IX) de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (XII) a partir do composto (X). Alternativamente, o composto (II) pode ser produzido a partir do composto (XII) por um método conhecido *per se*, por exemplo, o método descrito em *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, p. 494-653, Wiley-Interscience (1999), removendo um grupo de protecção do azoto do pirrole. Além disso, o composto (I) também pode ser produzido de acordo com o seguinte método.



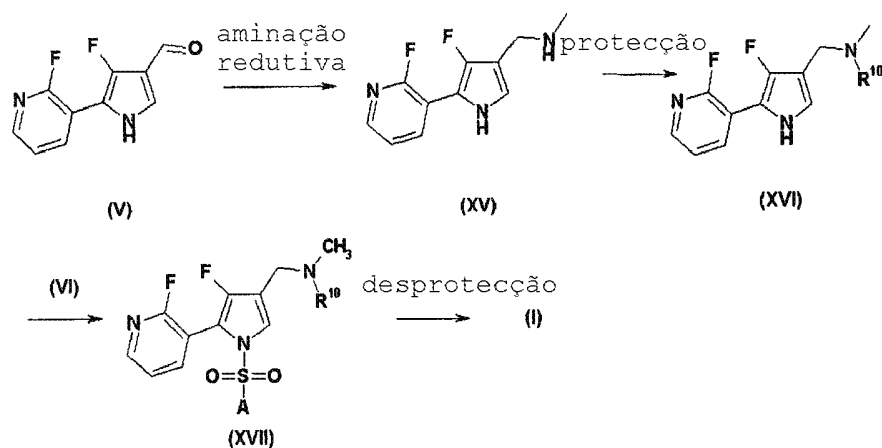
O composto (XIII) em que cada símbolo é como definido acima, pode ser produzido a partir do composto (III), de acordo

com um método semelhante ao método para produzir o composto (VII) a partir do composto (V).

O composto (XIV), em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido a partir do composto (XIII) de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (IV) a partir do composto (III).

O composto (VII) em que cada símbolo é como definido acima, pode ser produzido a partir do composto (XIV), de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (V) a partir do composto (IV).

O composto (I) pode ser produzido a partir do composto (VII) por um método semelhante ao método descrito acima. Alternativamente, o composto (I) também pode ser produzido a partir do composto (XIV) de acordo com um método que inclui fazer reagir metilamina via halogenação e metanossulfonilação, um método que inclui condensação com metilamina protegida com Boc, etc., seguida de desprotecção. Além disso, o composto (I) também pode ser produzido de acordo com o seguinte método.



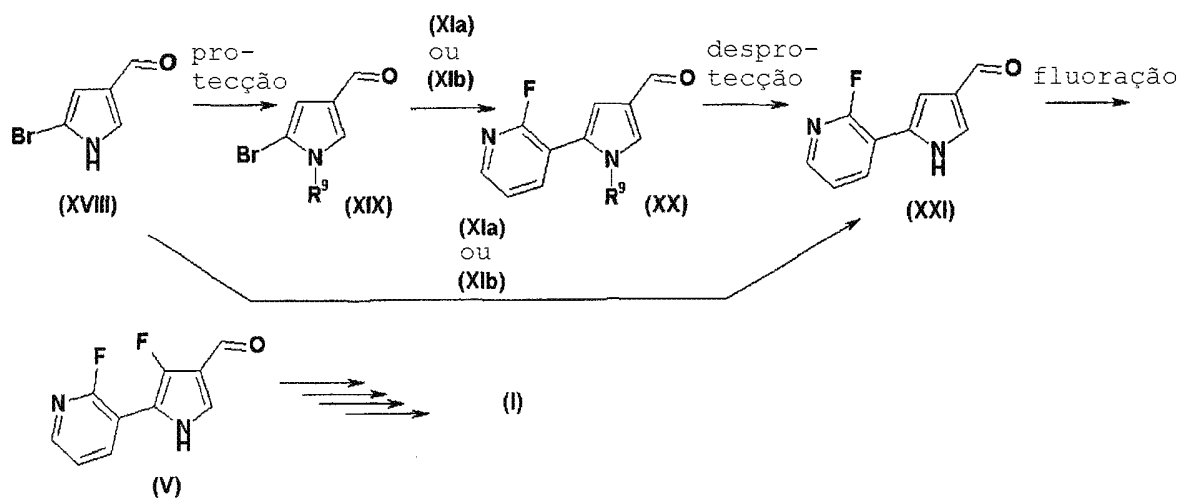
O composto (XV) como definido acima pode ser produzido a partir do composto (V) de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (I) a partir do composto (VII).

O composto (XVI) em que  $R^{10}$  é um grupo de protecção de amino pode ser produzido protegendo o grupo amino do composto (XV). Os exemplos do grupo de protecção de amino incluem, mas não estão particularmente limitados a, um grupo terc-butoxicarbonilo (grupo BOC), um grupo benziloxicarbonilo (grupo Cbz), um grupo 2,4-dimetoxibenzilo. Esta reacção de protecção pode ser realizada de acordo com um método conhecido *per se*, por exemplo, o método descrito em Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, p. 494-653, Wiley-Interscience (1999).

O composto (XVII) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido a partir do composto (XVI) de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (VII) a partir do composto (V).

O composto (I) pode ser produzido removendo o grupo de protecção de amino a partir do composto (XVII) por um método conhecido *per se*, por exemplo, o método descrito em Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed., Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, p. 494-653, Wiley-Interscience (1999). O composto (V) também pode ser produzido pelo seguinte método. Além disso, o composto (I) pode ser produzido utilizando um método semelhante ao método descrito acima.





O composto (XVIII) pode ser produzido de acordo com um método conhecido *per se*, por exemplo, o método descrito em Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 55, p. 6317 (1990), ou um seu método análogo.

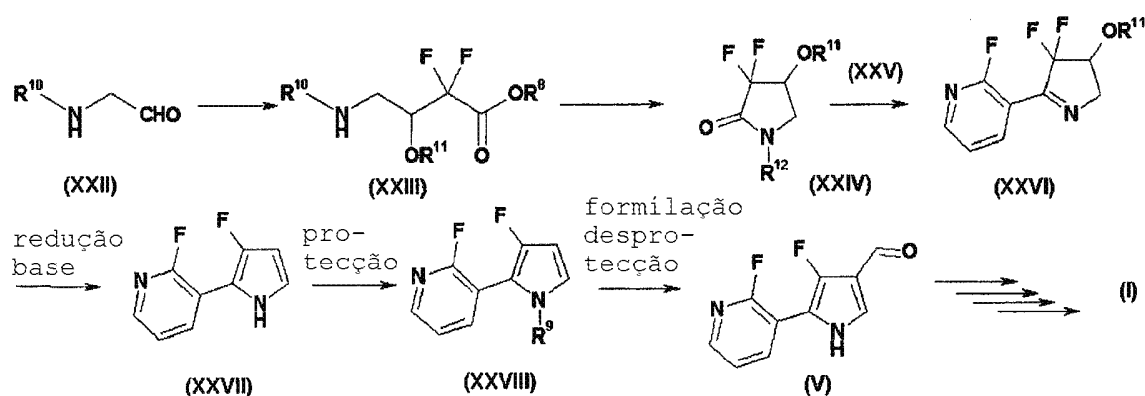
O composto (XIX) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido a partir do composto (XVIII) de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (X) a partir do composto (IX).

O composto (XX) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido a partir do composto (XIX) de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (XII) a partir do composto (X).

O composto (XXI) pode ser produzido a partir do composto (XX) de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (II) a partir do composto (XII). Alternativamente, o composto (XXI) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido a partir do composto (XVIII)

de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (XII) a partir do composto (X).

O composto (V) pode ser produzido a partir do composto (XXI) de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (III) a partir do composto (II). Além disso, o composto (V) também pode ser produzido de acordo com o seguinte método. Além disso, o composto (I) pode ser produzido utilizando um método semelhante ao método descrito acima.



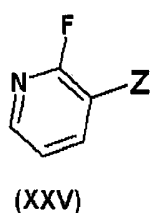
O composto (XXII) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido de acordo com um método conhecido *per se*, por exemplo, o método descrito em Tetrahedron Letters, vol,40, p. 4905-4908 (1999), ou um seu método análogo.

O composto (XXIII) em que  $R^{11}$  é um grupo de protecção de hidroxilo, e os outros símbolos são como definidos acima, pode ser produzido, por exemplo, de acordo com o método descrito em Organic Biomolecular Chemistry (Org. Biomol. Chem.), vol. 1, p. 3527-3534 (2003) fazendo reagir o composto (XXII) com éster do ácido bromo(ou cloro, iodo)difluoroacético, e protegendo o grupo hidroxilo resultante. O grupo de protecção de hidroxilo não está

particularmente limitado, desde que a reacção prossiga, e os exemplos preferidos incluem um grupo tosilo, um grupo mesilo.

O composto (XXIV) em que  $R^{12}$  é uma grupo de protecção de amida, e os outros símbolos são como definidos acima, pode ser produzido submetendo o composto (XXIII) a reacção de ciclização via desprotecção de um grupo amino, e protegendo o grupo amida. As condições de desprotecção e ciclização do grupo amino não estão particularmente limitadas, desde que a reacção prossiga, e os seus exemplos incluem condições reaccionais para ciclização e desprotecção simultânea numa solução de cloreto de hidrogénio-acetato de etilo. O grupo de protecção de amida não está limitado, desde que a reacção prossiga, e os exemplos preferidos incluem um grupo terc-butoxicarbonilo (grupo BOC).

O composto (XXVI) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido fazendo reagir o composto (XXIV) com um composto representado pela fórmula (XXV) em que Z é um átomo ou molécula que confere nucleofilicidade, tais como Li, MgBr.



O composto (XXV) pode ser produzido num sistema reaccional de acordo com, por exemplo, o método descrito em Tetrahedron Lett., vol. 21, p. 4137 (1980) ou Tetrahedron Lett., vol. 42, p. 8697 (2001), ou um seu método análogo.

O solvente desta reacção não está particularmente limitado, desde que a reacção prossiga e os solventes preferidos incluem hidrocarbonetos, tais como n-hexano, tolueno, éteres, tais como tetra-hidrofurano, éter dietílico ou um seu solvente misto. O tempo de reacção varia dependendo do substrato e solvente a serem utilizados, e é geralmente de 1 min a 48 h, de um modo preferido 10 min a 24 h.

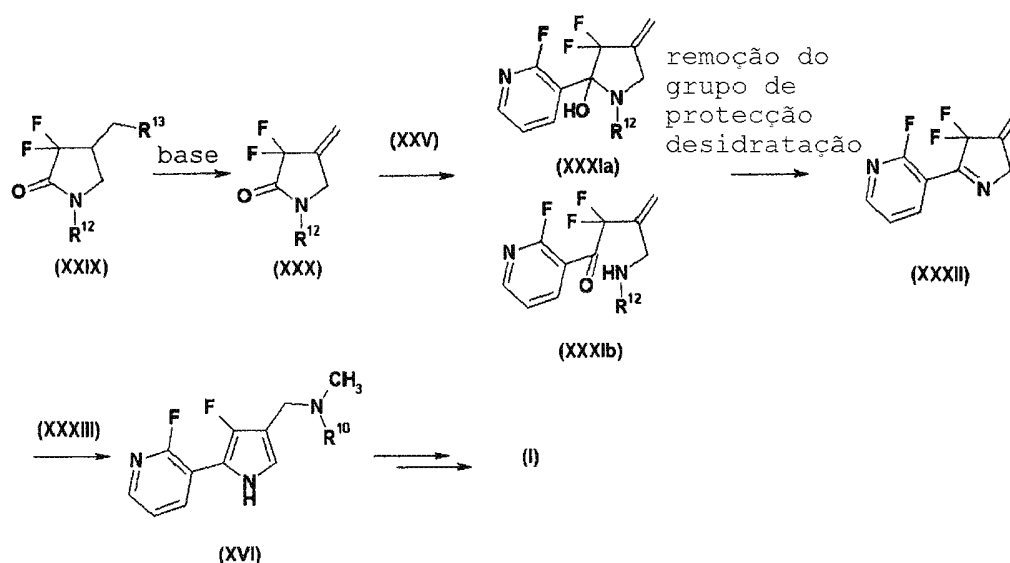
O composto (XXVII) pode ser produzido de acordo com um método conhecido *per se*, por exemplo, o método descrito em Tetrahedron Letters, vol. 36, p. 5119-5122 (1995), ou um seu método análogo. Alternativamente, o composto (XXVII) pode ser produzido reduzindo o composto (XXVI) e fazendo reagir o composto resultante com uma base. O agente de redução a ser utilizado para esta reacção não está particularmente limitado, desde que a reacção prossiga, e os exemplos preferidos incluem boro-hidreto de sódio.

Os exemplos da base incluem bases inorgânicas, tais como hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, sais básicos, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidrogenocarbonato de sódio, bases de metais, tais como etóxido de potássio, terc-butóxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, aminas aromáticas, tais como piridina, lutidina, aminas terciárias, tais como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclo-hexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). A quantidade das bases a ser utilizada é 0,8 a 20 mol, de um modo preferido 1 a 10 mol, por 1 mol de composto (XXVI).

Esta reacção é vantajosamente realizada utilizando um solvente inerte à reacção. Apesar do solvente não estar particularmente limitado, desde que a reacção prossiga, são preferidos hidrocarbonetos, tais como benzeno, tolueno, éteres tal como tetra-hidrofurano, amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo ou um seu solvente misto. Esta reacção é vantajosa na medida em que pode ser realizada na co-presença de éteres de coroa. Os exemplos do éter de coroa incluem éter 15-coroa-5, éter 18-coroa-6. A quantidade do éter de coroa a ser utilizada é 0,01 a 10 mol, de um modo preferido 1 a 5 mol, por 1 mol de composto (XXVI). Apesar do tempo de reacção variar dependendo dos reagentes e solvente a serem utilizados, é geralmente 1 min a 48 h, de um modo preferido 10 min a 8 h. A temperatura de reacção é geralmente -78 °C a 100 °C, de um modo preferido -10 °C a 70 °C.

O composto (XXVIII) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido a partir do composto (XXVII) de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (X) a partir do composto (IX).

O Composto (V) pode ser produzido a partir do composto (XXVIII), por exemplo, por uma reacção de formilação típica incluindo o tratamento de um produto da reacção de cloreto de oxalilo com dimetilformamida. Além disso, o composto (V) pode ser produzido por um método incluindo a introdução de um grupo ciano e ácido carboxílico e conversão do composto resultante no aldeído. Além disso, o composto (XVI) também pode ser produzido de acordo com o seguinte método e o composto (I) pode ser produzido utilizando um método semelhante ao método descrito acima.



O composto (XXIX) em que  $R^{12}$  é como definido acima, e  $R^{13}$  é um átomo de halogéneo, tais como um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo pode ser produzido de acordo com um método conhecido *per se*, por exemplo, o método descrito em Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), vol. 66, p. 315 (2001), ou um seu método análogo. Os exemplos do grupo de protecção de amida para  $R^{12}$  incluem, mas não estão particularmente limitados a, um grupo terc-butoxicarbonilo (grupo BOC), um grupo tosilo, um grupo benzilo, um grupo alilo.

O composto (XXX) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido tratando o composto (XXIX) com uma base. Os exemplos da base incluem bases inorgânicas, tais como hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, sais básicos, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidrogenocarbonato de sódio, bases de metais, tais como etóxido de potássio, terc-butóxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, aminas aromáticas, tais como piridina, lutidina, aminas terciárias, tais como trietilamina,

tripropilamina, tributilamina, ciclo-hexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno(DBU), etc. A quantidade de base a ser utilizada é 0,8 a 10 mol, de um modo preferido 1 a 5 mol, por 1 mol de composto (XXIX).

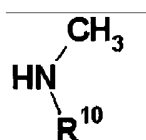
Esta reacção é vantajosamente realizada utilizando um solvente inerte à reacção. Apesar do solvente não estar particularmente limitado, desde que a reacção prossiga, são preferidos hidrocarbonetos, tais como benzeno, tolueno, éteres tal como tetra-hidrofurano, amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo ou um seu solvente misto. Apesar do tempo de reacção variar dependendo dos reagentes e solvente a serem utilizados, é geralmente 1 min a 48 h, de um modo preferido 10 min a 8 h. A temperatura de reacção é geralmente -78 °C a 100 °C, de um modo preferido -10 °C a 70 °C.

O composto (XXXIa) em que cada símbolo é como definido acima ou o composto (XXXIb) em que cada símbolo na fórmula é como definido acima pode ser produzido a partir do composto (XXX) de acordo com um método semelhante ao método para produzir o composto (XXVI) a partir do composto (XXIV).

O composto (XXXII) pode ser produzido submetendo o composto (XXXIa) ou composto (XXXIb) a reacção de desprotecção e desidratação. Apesar das condições da reacção não estarem particularmente limitadas, variam dependendo do tipo do grupo de protecção e do solvente a serem utilizados. Por exemplo, a reacção de desprotecção e desidratação ocorrem continuamente por

tratamento com um ácido, tais como ácido trifluoroacético e ácido clorídrico.

O composto (XVI) em que cada símbolo é como definido acima pode ser produzido tratando um composto representado pela fórmula (XXXIII) em que cada símbolo é como definido acima com uma base, tais como hidreto de sódio, n-butil-lítio e fazendo reagir o composto resultante com o composto (XXXII).



**(XXXIII)**

O grupo de protecção para  $\text{R}^{10}$  nesta reacção não está particularmente limitado, desde que seja removível e os exemplos preferidos incluem um grupo benzilo, um grupo 4-metoxibenzilo, um grupo 2,4-dimetoxibenzilo.

Apesar do solvente utilizado para esta reacção não estar particularmente limitado, desde que a reacção prossiga, são preferidos hidrocarbonetos, tais como n-hexano, tolueno, éteres tal como tetra-hidrofurano, éter dietílico ou um seu solvente misto. Apesar do tempo de reacção variar dependendo dos substratos e solvente a ser utilizado, é geralmente 1 min a 48 h, de um modo preferido 10 min a 5 h. A temperatura de reacção é geralmente  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de um modo preferido  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

O composto (I) pode ser isolado e purificado por um meio conhecido, tais como transferência de fase, concentração,



extracção com solvente, destilação fraccionada, conversão de líquido, cristalização, recristalização, cromatografia. Quando o composto (I) é obtido como um composto livre, pode ser convertido num sal desejado por um método conhecido *per se* ou um seu método análogo; de modo oposto, quando o composto (I) é obtido como um sal, pode ser convertido numa forma livre ou outro sal desejado por um método conhecido *per se* ou um seu método análogo.

Quando o composto (I) contém um isómero óptico, um estereoisómero, um regioisómero ou um rotâmero, todos estes isómeros e uma mistura dos mesmos estão também abrangidos pelo composto (I). Por exemplo, quando o composto (I) tem um isómero óptico, um isómero óptico resolvido de um racemato também está abrangido no composto (I). Estes isómeros podem ser obtidos como produtos simples de acordo com métodos de síntese e separação conhecidos *per se* (concentração, extracção com solvente, cromatografia em coluna, recristalização, etc.).

O composto (I) pode ser um cristal, e um cristal simples e as misturas de cristais estão abrangidas no composto (I). Os cristais podem ser produzidos por cristalização de acordo com métodos de cristalização conhecidos *per se*.

O composto (I) pode ser um solvato (e. g., hidrato, etc.) ou um não solvato, os quais estão ambos abrangidos no composto (I).

Um composto marcado com um isótopo (e. g.,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ) e uma forma de conversão de deutério em que o  $^1\text{H}$  foi convertido em  $^2\text{H(D)}$  também estão abrangidos no composto (I).

O composto (I) ou um seu sal da presente invenção (a seguir por vezes a ser abreviado como o composto da presente invenção) têm um efeito inibidor da bomba de prótons e suprimem eficazmente a secreção de ácido gástrico. Além disso, uma vez que exibem baixa toxicidade (e. g., toxicidade aguda, toxicidade crônica, toxicidade genética, toxicidade reprodutora, cardiotoxicidade, interação farmacológica, carcinogenicidade) e alta solubilidade em água, e são superiores em termos de estabilidade, cinética *in vivo* (absorvibilidade, distribuição, metabolismo, excreção) e apresentação de eficácia, são úteis como medicamentos.

O composto da presente invenção é útil para a profilaxia ou tratamento de úlcera péptica (e. g., úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera provocada por fármaco anti-inflamatório não esteróide, úlcera devido a stress pós-operatório, etc.); síndrome de Zollinger-Ellison; gastrite; esofagite erosiva; esofagite de refluxo tal como esofagite de refluxo erosiva; doença de refluxo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), tais como refluxo esofágico não erosivo, refluxo esofágico não acompanhado por esofagite; esôfago de Barrett; dispepsia funcional; cancro gástrico (incluindo cancro gástrico associada a produção impulsional de interleucina-1 $\beta$  devido a polimorfismo do gene de interleucina-1); linfoma MALT do estômago; hiperacidez; sangramento gastrointestinal superior provocado por úlcera péptica, úlcera aguda de stress, gastrite hemorrágica, stress invasivo (e. g., stress provocado por cirurgia importante que requer cuidados intensivos pós-operatória, ou distúrbio cerebrovascular, traumatismo craniano, falência de múltiplos órgãos ou queimadura extensa que requer tratamento intensivo); distúrbios das vias aéreas; asma; em mamíferos (e. g., humano, macaco, ovelhas, bovino, cavalo, cão,

gato, coelho, rato, ratinho, etc.), administração pré-anestésica, erradicação ou auxílio na erradicação de *Helicobacter pylori*. Como aqui utilizadas, a esofagite de refluxo (esofagite erosiva) e a doença de refluxo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática) supramencionadas são, por vezes, referidas no seu conjunto simplesmente como GERD.

O conteúdo de um composto da presente invenção na composição farmacêutica da presente invenção é cerca de 0,01 a 100% em peso relativamente a toda a composição. Apesar de sujeito a alteração dependendo do alvo de administração, via de administração, doença alvo, a sua dose é cerca de 0,5 a 1500 mg/dia, de um modo preferido cerca de 5 a 150 mg/dia, com base no ingrediente activo, quando, por exemplo, o composto é administrado por via oral como um agente antiulceroso a um adulto humano (60 kg). O composto da presente invenção pode ser administrado uma vez por dia ou em 2 ou 3 porções divididas por dia.

O composto da presente invenção apresenta baixa toxicidade e pode ser administrado de forma segura por via oral ou por via parentérica (e. g., administrações tópica, rectal, intravenosa) tal e qual ou como uma preparação contendo uma composição farmacêutica contendo um veículo farmacologicamente aceitável misturado de acordo com um método conhecido *per se*, tais como comprimidos (incluindo comprimidos revestidos com açúcar e comprimidos revestidos com película), pó, granulado, cápsula (incluindo cápsula mole), comprimido desintegrável por via oral, película desintegrante por via oral, líquido, injeção, supositório, preparação de libertação prolongada, emplastro. Particularmente, o composto da presente invenção é de um modo

preferido administrado como uma preparação oral na forma de comprimido, granulado, cápsula.

O veículo farmacologicamente aceitável que pode ser utilizado para produzir a composição farmacêutica da presente invenção inclui várias substâncias veículo orgânicas ou inorgânicas de utilização corrente como materiais farmacêuticos, incluindo excipientes, lubrificantes, aglutinantes, desintegrantes, polímeros solúveis em água e sais inorgânicos básicos para preparações sólidas; e solventes, solubilizantes, agentes de suspensão, agentes isotonizantes, tampões e agentes calmantes para preparações líquidas. Podem também ser utilizados Aditivos farmacêuticos correntes, tais como conservantes, antioxidantes, corantes, edulcorantes, agentes de acidificação, agentes de borbulhamento e aromatizantes, consoante necessário. Tais "excipientes" incluem, por exemplo, lactose, sacarose, D-manitol, amido, amido de milho, celulose cristalina, ácido silícico anidro leve, óxido de titânio. Tais "lubrificantes" incluem, por exemplo, estearato de magnésio, ésteres de sacarose de ácidos gordos, polietilenoglicol, talco, ácido esteárico. Tais "aglutinantes" incluem, por exemplo, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, celulose cristalina, amido, polivinilpirrolidona, goma-arábica em pó, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulose pouco substituída. Tais "desintegrantes" incluem (1) crospovidona, (2) os chamados super-desintegrantes, tais como croscarmelose sódica (fabricada por FMC-Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) e carmelose cálcica (fabricada por Gotoku Yakuhin), etc, (3) carboximetilamido de sódio (e. g., produto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropilcelulose pouco substituída (e. g., produto de Shin-Etsu Chemical), (5) amido de milho, e assim por diante. A referida "crospovidona" pode ser qualquer polímero reticulado possuindo o nome químico homopolímero de

1-etenil-2-pirrolidinona, incluindo polivinilpirrolidona (PVPP) e homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, e é exemplificado por Colidon CL (marca registrada; produzido por BASF), Polyplasdon XL (marca registrada; produzido por ISP), Polyplasdon XL-10 (marca registrada; produzido por ISP), Polyplasdon INF-10 (marca registrada; produzido por ISP). Tais "polímeros solúveis em água" incluem, por exemplo, polímeros solúveis em etanol, solúveis em água [e. g., derivados de celulose tal como hidroxipropilcelulose (a seguir também referido como HPC), etc, polivinilpirrolidona], polímeros insolúveis em etanol, solúveis em água [e. g., derivados de celulose, tais como hidroxipropilmetilcelulose (a seguir também referido como HPMC), etc., metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, poliacrilato de sódio, poli(álcool vinílico), alginato de sódio, goma de guar] . Tais "sais inorgânicos básicos" incluem, por exemplo, sais inorgânicos básicos de sódio, potássio, magnésio e/ou cálcio. São preferidos os sais inorgânicos básicos de magnésio e/ou cálcio. São mais preferidos os sais inorgânicos básicos de magnésio. Tais sais inorgânicos básicos de sódio incluem, por exemplo, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenofosfato dissódico. Tais sais inorgânicos básicos de potássio incluem, por exemplo, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de potássio. Tais sais inorgânicos básicos de magnésio incluem, por exemplo, carbonato de magnésio pesado, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio, aluminometassilicato de magnésio, silicato de magnésio, aluminato de magnésio, hidrotalcite sintética  $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$  e hidróxido de alumínio e magnésio. São preferidos o carbonato de magnésio pesado, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio. Tais sais inorgânicos básicos de cálcio incluem, por exemplo, carbonato de cálcio precipitado, hidróxido de cálcio, etc. Tais "solventes"

incluem, por exemplo, água para preparação injectável, álcool, propilenoglicol, macrogol, óleo de sésamo, óleo de milho, azeite. Tais "solubilizantes" incluem, por exemplo, polietilenoglicol, propilenoglicol, D-manitol, benzoato de benzilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio, citrato de sódio. Tais "agentes de suspensão" incluem, por exemplo, tensioactivos, tais como esteariltrietaolamina, laurilsulfato de sódio, ácido laurilaminopropiônico, lecitina, cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, monoestearato de glicerilo, etc; polímeros hidrófilos, tais como poli(álcool vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, etc. Tais "agentes isotonizantes" incluem, por exemplo, glucose, D-sorbitol, cloreto de sódio, glicerol, D-manitol. Tais "tampões" incluem, por exemplo, soluções tampões de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc. Tais "agentes calmantes" incluem, por exemplo, álcool benzílico. Tais "conservantes" incluem, por exemplo, ésteres de ácido p-oxibenzóico, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenetílico, ácido desidroacético, ácido sórbico. Tais "antioxidantes" incluem, por exemplo, sulfitos, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol. Tais "corantes" incluem, por exemplo, cores alimentares, tais como Cor Amarela Alimentar nº 5, Cor Vermelha Alimentar nº 2, Cor Azul Alimentar nº 2, etc.; cores lacas alimentares, óxido férrico vermelho. Tais "edulcorantes" incluem, por exemplo, sacarina sódica, glicirrizinato dipotássico, aspartamo, estévia, taumatina. Tais "agentes de acidificação" incluem, por exemplo, ácido cítrico (anidrido cítrico), ácido tartárico, ácido málico. Tais "agentes de borbulhamento" incluem, por exemplo, bicarbonato de sódio. Tais "aromatizantes" podem ser substâncias sintéticas ou substâncias

naturais, e incluem, por exemplo, limão, lima, laranja, mentol, morango.

O composto da presente invenção pode ser preparado como uma preparação para administração oral de acordo com um método geralmente conhecido, por exemplo, por moldagem por compressão com um veículo, tais como um excipiente, um desintegrante, um aglutinante, um lubrificante, ou semelhantes, e revestindo subsequentemente a preparação, consoante necessário, por um método geralmente conhecido para dissimulação do sabor, dissolução entérica ou libertação prolongada. Para uma preparação entérica pode ser proporcionada uma camada intermédia por um método geralmente conhecido entre a camada entérica e a camada contendo o fármaco para separar as duas camadas.

Para preparar o composto da presente invenção como um comprimido desintegrável por via oral, os 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, se necessário, um sal inorgânico básico e, em seguida, adicionalmente revestido com uma camada de revestimento contendo um polímero solúvel em água para dar uma composição, a qual é revestida com uma camada de revestimento entérico contendo polietilenoglicol, adicionalmente revestida com uma camada de revestimento entérico contendo citrato de trietilo, ainda adicionalmente revestida com uma camada de revestimento entérico contendo polietilenoglicol, e finalmente revestida com manitol para dar grânulos finos, os quais são misturados com aditivos e moldados.

A "camada de revestimento entérico" supramencionada inclui, por exemplo, uma camada consistindo de uma mistura de um ou mais tipos de substratos poliméricos entéricos aquosos, tais como acetato ftalato de celulose (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato succinato de hidroximetilcelulose, copolímeros de ácido metacrílico (e. g., Eudragit (marca registada; produzido por Rohm) L30D-55, Colicoat (marca registada; produzido por BASF) MAE30DP, Polyquid (marca registada; produzido por San-yo Chemical) PA30, etc.), carboximetiletilcelulose, goma-laca; substratos de libertação prolongada, tais como copolímeros de ácido metacrílico (e. g., Eudragit (marca registada) NE30D, Eudragit (marca registada) RL30D, Eudragit (marca registada) RS30D, etc.); polímeros solúveis em água; plastificantes, tais como citrato de trietilo, polietilenoglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina, óleo de rícino.

O "aditivo" supramencionado inclui, por exemplo, açúcar-alcoois solúveis em água (e. g., sorbitol, manitol, maltitol, amido sacáridos reduzidos, xilitol, palatinose reduzida, eritritol, etc.), celulose cristalina (e. g., Ceolas (marca registada) KG 801, Avicel (marca registada) PH 101, Avicel (marca registada) PH 102, Avicel (marca registada) PH 301, Avicel (marca registada) PH 302, Avicel (marca registada) RC-591 (celulose cristalina.carmelose sódica), etc.), hidroxipropilcelulose pouco substituída (e. g., LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical), as suas misturas, etc.). Além disso, são também utilizados aglutinantes, agentes de acidificação, agentes de borbulhamento, edulcorantes, aromatizantes, lubrificantes, corantes, estabilizantes, excipientes, desintegrantes, etc.



O composto da presente invenção pode ser utilizado em associação com 1 a 3 de outros ingredientes activos. Esses "outros ingredientes activos" incluem, por exemplo, substâncias activas anti-*Helicobacter pylori*, compostos de imidazole, sais de bismuto, compostos de quinolona e assim por diante. Os exemplos da "substância activa anti-*Helicobacter pylori*" incluem antibióticos de penicilina (e. g., amoxicilina, benzilpenicilina, piperacilina, mecilinam, ampicilina, temocilina, bacampicilina, aspoxicilina, sultamicilina, lenampicilina, etc.), antibióticos de cefeme (e. g., cefixima, cefaclor, etc.), antibióticos macrólidos (e. g., eritromicina, claritromicina, roxitromicina, roquitamicina, fluritromicina, telitromicina, etc.), antibióticos de tetraciclina (e. g., tetraciclina, minociclina, estreptomicina, etc.), antibióticos aminoglicósidos (e. g., gentamicina, amicacina, etc.), imipenem. Destes são preferidos os antibióticos de penicilina, antibióticos macrólidos. Tais "compostos de imidazole" incluem, por exemplo, metronidazole, miconazole. Tais "sais de bismuto" incluem, por exemplo, acetato de bismuto, citrato de bismuto, subsalicilato de bismuto. Tais "compostos de quinolona" incluem, por exemplo, ofloxacina, ciploxacina. Para erradicação de *Helicobacter pylori* é de um modo preferido utilizado um composto (I) ou um seu sal da presente invenção com antibióticos de penicilina (e. g., amoxicilina) e antibióticos de eritromicina (e. g., claritromicina).

Para erradicar a *Helicobacter pylori*, apesar do composto da presente invenção ter uma acção anti-*H. pylori* (acção bacteriostática ou acção de erradicação) por si só, pode melhorar a acção antibacteriana de outros antibióticos com base na acção de controlo do pH no estômago e proporcionar também um efeito auxiliar tal como um efeito de erradicação com base na

acção dos antibióticos a serem utilizados em associação. Tais "outros ingredientes activos" e o composto (I) ou um seu sal da presente invenção podem ser misturados, preparados como uma composição farmacêutica única [e. g., comprimidos, pós, granulados, cápsulas (incluindo cápsulas moles), líquidos, preparações injectáveis, supositórios, preparações de libertação prolongada, etc.], de acordo com um método geralmente conhecido, e utilizados em associação, e também podem ser preparados como preparações separadas e administrados ao mesmo indivíduo simultaneamente ou com um intervalo de tempo.

Além disso, o composto da presente invenção pode ser utilizado em associação com um fármaco pró-cinético, um fármaco que actua no esfíncter esofágico inferior (e. g., supressor do relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior, etc.), abridor do canal de ClC-2 (estimulante da secreção do suco intestinal), um antagonista do receptor H<sub>2</sub> de histaminas, um antiácido, um sedativo, um estomacal ou um fármaco anti-inflamatório ou não esteróide (NSAID). Como o "fármaco pró-cinético" podem ser mencionados, por exemplo, domperidona, metoclopramida, mosaprida, itoprida, tegaserode. Como "um fármaco que actua no esfíncter esofágico inferior" podem ser mencionados, por exemplo, os agonistas do receptor GABA-B, tais como baclofeno, uma sua forma opticamente activa, antagonistas do receptor de glutamina. Como o "abridor de canal ClC-2 (estimulante da secreção de suco intestinal)" pode ser mencionada a lubiprostona. Como o "antagonista do receptor H<sub>2</sub> de histaminas" podem ser mencionadas as cimetidina, ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina, lafutidina. Como o "antiácido" podem ser mencionados o hidrogenocarbonato de sódio, hidróxido de alumínio. Como os "sedativos" podem ser mencionados o diazepam, clorodiazepóxido. Como o "estomacal" podem ser

mencionados a genciana, swertia japonica, diastase. Como o "fármaco anti-inflamatório não esteróide" podem ser mencionados, por exemplo, aspirina, indometacina, ibuprofeno, ácido mefenâmico, diclofenac, etodorac, piroxicam, celecoxib.

Um fármaco pró-cinético, um fármaco que actua no esfíncter esofágico inferior, um abridor de canal de ClC-2 (estimulante da secreção de suco intestinal), um antagonista do receptor H<sub>2</sub> de histaminas, um antiácido, um sedativo, um estomacal ou um fármaco anti-inflamatório ou não esteróide e o composto (I) ou um seu sal da presente invenção podem ser misturados, preparados como uma composição farmacêutica única [e. g., comprimidos, pós, granulados, cápsulas (incluindo cápsulas moles), líquidos, injeções, supositórios, preparações de libertação prolongada, etc.] de acordo com um método conhecido per se para utilização associada, ou também podem ser preparados como preparações separadas e administrados ao mesmo indivíduo simultaneamente ou com um intervalo de tempo.

O composto da presente invenção pode ser utilizado em associação com os seguintes fármacos.

(i) inibidor da bomba de prótons, por exemplo, omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole, tenatoprazole, ilaprazole e lansoprazole;

(ii) agente de associação antiácido oral, por exemplo, Maalox, Aludrox e Gaviscon;

(iii) protector da membrana mucosa, por exemplo, polaprezinco, ecabe de sódio, rebamipida, teprenona, cetraxato, sucralfato, clorofilina de cobre e plaunotol;

(iv) agente antigástrico, por exemplo, vacina anti-gastrina, itriglumida e Z-360;

(v) antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, por exemplo, dolasetrona, palonosetrona, alosetrona, azasetrona, ramosetrona, mitrazapina, granisetrona, tropisetrona, E-3620, ondansetrona e indisetrona;

(vi) agonista de 5-HT<sub>4</sub>, por exemplo, tegaserode, mosaprida, cinitaprida e oxtriptano;

(vii) agente laxante, por exemplo, Trifiba, Fibogel, Konsilo, Isogel, Regulan, Celevac e Normacol;

(viii) agonista de GABA<sub>B</sub>, por exemplo, baclofeno e AZD-3355;

(ix) antagonista de GABA<sub>B</sub>, por exemplo, GAS-360 e SGS-742;

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

(xi) antagonista de dopamina, por exemplo, metoclopramida, domperidona e levossulpirida;

(xii) antagonista de taquicinina (NK), particularmente, antagonista de NK-3, NK-2 e NK-1, por exemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, (αR, 9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-8,9,10,11-tetra-hidro-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]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-di-hidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869),  
lanepitant, dapitant e (2S,3S)-3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina;

(xiii) inibidor da monóxido nítrico-sintase, por exemplo, GW-274150, tilarginina, P54, dissulfureto de guanidioetilo e nitroflurbiprofeno;

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

(xv) agonista de grelina, por exemplo, capromorrelina e TZP-101;

(xvi) inibidor de AChE, por exemplo, Z-338 e KW-5092.

Os fármacos (i)-(xvi) supramencionados e o composto (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável da presente invenção podem ser misturados, preparados como uma composição farmacêutica única [e. g., comprimidos, pós, granulados, cápsulas (incluindo cápsulas moles), líquidos, injeções, supositórios, preparações de libertação prolongada, etc.] de acordo com um método conhecido *per se* para utilização associada, ou também podem ser preparados como preparações separadas e administrados ao mesmo indivíduo simultaneamente ou com um intervalo de tempo.

## EXEMPLOS

A presente invenção é explicada em pormenor a seguir por referência aos Exemplos de Referência, Exemplos e Exemplos Experimentais.

Nos Exemplos de Referência e Exemplos seguintes, a "temperatura ambiente" significa geralmente cerca de 10 °C até cerca de 35 °C, mas não está particularmente limitada de forma rigorosa. A proporção de mistura de líquidos mostra uma proporção em volume. Salvo indicação em contrário, "%" significa % em peso. O rendimento é em % mol/mol. A cromatografia em coluna sobre sílica gel foi realizada utilizando sílica gel 60 (0,063-0,200 mm) fabricada por MERCK, Fuji Silysia Chemical Ltd. Chromatorex (nome comercial) NH (descrita como cromatografia em coluna sobre sílica gel básica) ou Purif-Pack fabricada por MORITEX (descrita como cromatografia em coluna sobre sílica gel ou cromatografia em coluna sobre sílica gel básica). O ponto de fusão foi medido utilizando um aparelho de medição de ponto de fusão Yanagimoto ou aparelho de medição de ponto de fusão Buechi (B-545), e apresentado sem correções. Para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , utilizou-se tetrametilsilano como padrão interno e foram utilizados aparelhos de ressonância magnética nuclear Gemini-200 (200M Hz), Mercury-300 (300M Hz) da Varian, AVANCE AV300 (300M Hz) da Bruker e JNM-AL400 (400M Hz) da JEOL DATUM (JEOL DATUM LTD.) para a medição. As seguintes abreviaturas são utilizadas para mostrar os resultados da medição.

s: singuleto, d: duplete, dd: duplete duplo, ddd: duplete triplo, dt: tripleto duplo, t: tripleto, q: quarteto, dq: quarteto duplo, m: multiplete, l: largo, sl: singuleto largo, J: constante de acoplamento, Hz: Hertz.

#### Exemplo de Referência 1

(2-Oxoetil)carbamato de terc-butilo

A uma solução, mantida sob agitação, de (2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (10,0 g) em dimetilsulfóxido (50 mL) e trietilamina (12,3 g) foi adicionado complexo de trióxido de enxofre e piridina (15,0 g) sob arrefecimento com gelo, e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura reaccional foi ainda agitada à temperatura ambiente durante 3 h, foi adicionado ácido clorídrico 1 mol/L e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=17:3 → 13:7) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (rendimento 6,50 g, 66%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46(9H,s), 4,08(2H,d,  $J=4,5$  Hz), 5,19(1H, s 1), 9,66 (1H, s).

#### Exemplo de Referência 2

4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2,2-difluoro-3-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}butanoato de etilo

Zinco em pó (23,0 g) foi lavado com ácido clorídrico 0,1 mol/L, etanol e éter dietílico, e seco sob pressão reduzida. Sob uma atmosfera de argon, a uma suspensão de zinco em pó

lavado em tetra-hidrofurano (300 mL) foi adicionada uma solução de (2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (35,0 g) em tetra-hidrofurano (50 mL), foi gradualmente adicionado, gota a gota, bromodifluoroacetato de etilo (75,9 g) sob arrefecimento com gelo, e a mistura foi agitada durante 15 min. Foi adicionado ácido clorídrico 1 mol/L à mistura reaccional, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido numa solução, mantida sob agitação, de tetra-hidrofurano (30 mL) e piridina (40 mL), foram adicionados trietilamina (19 mL), 4-dimetilaminopiridina (3,35 g) e cloreto de 4-metilbenzenossulfonilo (39,2 g) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 2 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, e lavado duas vezes com ácido clorídrico 1 mol/L. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente:hexano-acetato de etilo=4:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (rendimento 44,8 g, 46%).



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33(3H,t,  $J=7,2$  Hz), 1,46(9H,s), 2,46 (3H,s), 3,26-3,43(1H,m), 3,71(1H,s1), 4,28(2H,q,  $J=7,1$  Hz), 4,77(1H,s1), 5,08-5,24(1H,m), 7,35(2H,d,  $J=8,1$  Hz), 7,80 (2H, d,  $J=8,1$  Hz).

### Exemplo de Referência 3

3,3-Difluoro-4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A uma solução de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-difluoro-3-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}butanoato de etilo (44,8 g) em acetato de etilo (50 mL) foi adicionada solução de cloreto de hidrogénio 4 mol/L-acetato de etilo (100 mL), e a mistura foi agitada durante 3 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi destilado azeotropicamente duas vezes com tolueno. A mistura obtida foi dissolvida em acetonitrilo (20 mL), foi adicionada trietilamina (15,6 g) e a mistura foi agitada durante 3 h. Foram adicionados bicarbonato de di-terc-butilo (33,6 g) e 4-dimetilaminopiridina (3,76 g) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com ácido clorídrico 1 mol/L. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=2:1)

para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (rendimento 32,0 g, 80%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,55 (9H, s), 2,48 (3H, s), 3,81-3,91 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 4,94-5,06 (1H, m), 7,40 (2H, d,  $J=8,1$  Hz), 7,83 (2H, d,  $J=8,1$  Hz).

#### Exemplo de Referência 4

4-Metilbenzenossulfonato de 4,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-3,4-di-hidro-2H-pirrol-3-ilo

A uma solução de diisopropilamina (8,76 g) em tetra-hidrofurano (230 mL) foi adicionada solução de n-butil-lítio 1,6 mol/L em hexano (51 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ , e a mistura foi agitada durante 1 h. Foi ali adicionada, gota a gota, 2-fluoropiridina (11,2 g) e a mistura foi agitada durante 2 h. À suspensão amarela pálida resultante foi lentamente adicionada, gota a gota, uma solução de 3,3-difluoro-4-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (22,6g) em tetra-hidrofurano (50 mL), e a mistura foi agitada durante 1 h. Foi adicionada água à mistura reaccional e a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etilo e lavado com água. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. A mistura obtida foi dissolvida em diclorometano (30 mL), foi adicionado, gota a gota, ácido trifluoroacético (100 mL) sob arrefecimento com gelo, e a

mistura foi agitada durante 4 h, enquanto a mistura era permitida aquecer até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com acetato de etilo e foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio até a mistura se tornar neutra. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1 → 3:1) para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (rendimento 10,9 g, 51%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,48(3H,s), 4,17-4,28 (1H, m), 4,42-4,54 (1H, m), 5,06-5,13(1H,m), 7,31(1H, ddd,  $J=7,6, 4,9, 1,9$  Hz), 7,39 (2H, d,  $J=7,9$  Hz), 7,85 (2H, d,  $J=8,3$  Hz), 8,22-8,31 (1H, m), 8,34-8,39 (1H, m).

#### Exemplo de Referência 5

##### 2-Fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2-il)piridina

A uma solução de 4-metilbenzenossulfonato de 4,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-3,4-di-hidro-2H-pirrol-3-ilo (18,0 g) em tetra-hidrofurano (180 mL) foi adicionado boro-hidreto de sódio (3,68 g) sob arrefecimento com gelo, foi ainda adicionado metanol (90 mL), e a mistura foi agitada durante 3 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etilo e lavado com água. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada

de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida para dar 4-metilbenzenossulfonato de 4,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-3-ilo. A uma suspensão de hidreto de sódio (9,74 g) em tetra-hidrofurano (100 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de 4-metilbenzenossulfonato de 4,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-3-ilo em tetra-hidrofurano (100 mL) sob arrefecimento com gelo, foi adicionado 15-coroa-5 (32,2 g) e a mistura foi agitada durante 3 h. Foi adicionada solução aquosa saturada de cloreto de amónio à mistura reaccional e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etilo e lavado com ácido clorídrico 1 mol/L. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1 → 3:1) para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (rendimento 6,35 g, 72%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,10 (1H, t,  $J=2,9$  Hz), 6,69 (1H, dt,  $J=4,6,3,4$  Hz), 7,20-7,30 (1H, m), 8,00 (1H, dt,  $J=4,7, 1,7$  Hz), 8,25 (1H, ddd,  $J=10,3, 7,8, 1,9$  Hz), 8,69 (1H, s 1).

#### Exemplo de Referência 6

2-Fluoro-3-{3-fluoro-1-[tris(1-metiletil)silil]-1H-pirrol-2-il}piridina

A uma suspensão de hidreto de sódio (3,32 g) em tetra-hidrofurano (70 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2-fluoro-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2-il)piridina (5,98 g) em tetra-hidrofurano (30 mL) sob arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada durante 30 min. Foram adicionados 15-coroa-5 (18,3 g) e trifluorometanossulfonato de tris(1-metiletil)sililo (25,4 g), e a mistura foi agitada durante 1 h. O solvente foi evaporado até metade do volume sob pressão reduzida, foi adicionada água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (eluente: hexano → hexano-acetato de etilo=19:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (rendimento 10,9 g, 98%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,04 (18H, d,  $J=7,0$  Hz), 1,09-1,19(3H,m), 6,17 (1H, dd,  $J=3,2,1,5$  Hz), 6,70 (1H, dd,  $J=4,8, 3,3$  Hz), 7,21 (1H, ddd,  $J=7,3, 4,9, 1,7$  Hz), 7,78 (1H, ddd,  $J=9,3,7,3,2,1$  Hz).

#### Exemplo de Referência 7

##### 4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrole-3-carbaldeído

A uma solução de N,N-dimetilformamida (717 mg) em diclorometano (20 mL) foi adicionado cloreto de oxalilo (1,13 g) sob arrefecimento com gelo sob uma atmosfera de árgon, e a mistura foi agitada durante 10 min. À suspensão obtida foi adicionada uma solução de 2-fluoro-3-{3-fluoro-1-[tris(1-metiletil)silil]-1H-pirrol-2-il}piridina (1,50 g) em diclorometano (5 mL) e a mistura foi agitada sob condições de refluxo durante 10 h. A mistura reaccional foi arrefecida sob arrefecimento com gelo, foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio 1 mol/L (30 mL) e a mistura foi agitada durante 15 min. O solvente foi evaporado até metade do volume sob pressão reduzida e o resíduo foi partilhado adicionando acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O sólido residual foi lavado com éter diisopropílico (30 mL) e filtrado por sucção para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (rendimento 726 mg, 78%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,29-7,40 (2H, m), 8,11 (1H, dt,  $J=4,8,1,6$  Hz), 8,29 (1H, ddd,  $J=10,0,7,9,1,9$  Hz), 9,22 (1H, s), 9,90 (1H, s).

#### Exemplo de Referência 8

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A uma solução de 4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrole-3-carbaldeído (261 mg) em tetra-hidrofurano (1 mL)-metanol (2 mL) foi adicionada solução de metilamina a 40% em metanol (4 mL) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 20 min. Foi adicionado boro-hidreto de sódio (142 mg) à mistura reaccional e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, foram adicionados água (4 mL) e acetato de etilo (4 mL). Foi adicionado bicarbonato de di-terc-butilo (410 mg) à mistura obtida à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura reaccional foi separada entre acetato de etilo e uma camada aquosa, e a camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1 → 3:1) para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (rendimento 347 mg, 86%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49 (9H, s), 2,88 (3H, s), 4,31 (2H, s), 6,46-6,94 (1H, m), 7,15-7,32 (1H, m), 8,00 (1H, dt,  $J=4,7, 1,7$  Hz), 8,23 (1H, ddd,  $J=10,2, 7,9, 1,9$  Hz), 8,66 (1H, s 1).

#### Exemplo de Referência 9

##### 2-(Benzilsulfanil)-3-metilpiridina

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 1,44 g) em tetra-hidrofurano (45 mL) foi adicionado, gota a gota, fenilmetanotiol (465 mg) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 15 min. Foi adicionada 2-bromo-3-metilpiridina (2,0 g) à mistura reaccional e a mistura foi agitada a 60 °C durante 1,5 h. A mistura reaccional foi diluída com água e concentrada sob pressão reduzida. A camada aquosa residual foi extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano → hexano-acetato de etilo=97:3) para dar o composto em epígrafe como um óleo cinzento (rendimento 1,79 g, 72%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,23(3H,s), 4,49(2H,s), 6,93(1H,dd,  $J=7,6,4,9$  Hz), 7,19-7,35(5H,m), 7,39-7,48 (1H,m), 8,32 (1H, dd,  $J=4,9, 1,1$  Hz).

#### Exemplo de Referência 10

##### Cloreto de 3-metilpiridina-2-sulfonilo

A uma solução de 2-(benzilsulfanil)-3-metilpiridina (1,79 g) em ácido acético (16 mL)-água (8 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (3,33 g) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 2 h. A mistura reaccional foi concentrada



sob pressão reduzida, foi adicionada solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1 → 3:2) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido em bruto (rendimento 153 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,78 (3H, s), 7,57 (1H, dd,  $J=7,9,4,5$  Hz), 7,82 (1H, ddd,  $J=7,7, 1,5, 0,8$  Hz), 8,61 (1H, dd,  $J=4,5, 1,1$  Hz).

#### Exemplo de Referência 11

({4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 20 mg) em tetra-hidrofurano (2 mL) foi adicionada uma solução de {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (161 mg), 15-coroa-5 (110 mg), cloreto de 3-metilpiridina-2-sulfonilo em bruto (153 mg) em tetra-hidrofurano (1,5 mL) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 72 h. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1 → 11:9) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (rendimento 113 mg, 47%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47 (9H, s), 2,43 (3H, s), 2,90 (3H, s), 4,32 (2H, s), 7,20 (1H, ddd,  $J=7,4, 5,1, 1,7$  Hz), 7,29 (1H, d,  $J=5,7$  Hz), 7,36 (1H, dd,  $J=7,8, 4,6$  Hz), 7,61 (1H, dd,  $J=7,8, 0,8$  Hz), 7,76-7,85 (1H, m), 8,19 (1H, ddd,  $J=4,9, 2,0, 1,0$  Hz), 8,29 (1H, dd,  $J=4,5, 0,9$  Hz).

#### Exemplo de Referência 12

##### 2-(Benzilsulfanil)-4-metilpiridina

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 512 mg) em tetra-hidrofurano (45 mL) foi adicionado, gota a gota, fenilmetanotiol (1,52 g) à temperatura ambiente, foi adicionada 2-bromo-4-metilpiridina (2,0 g) e a mistura foi agitada a 60 °C durante 72 h. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano → hexano-acetato de etilo=24:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo castanho (rendimento 1,40 g, 56%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,26 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,82 (1H, d,  $J=5,1$  Hz), 6,99 (1H, s), 7,17-7,32 (3H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 8,31 (1H, d,  $J=5,1$  Hz).

### Exemplo de Referência 13

#### Fluoreto de 4-metilpiridina-2-sulfonilo

A uma solução de 2-(benzilsulfanil)-4-metilpiridina (1,40 g) em ácido acético (10 mL)-água (5 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (3,48 g) sob arrefecimento com gelo, e a mistura foi gradualmente aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 4 h. Foi adicionado fluoreto de potássio (379 mg) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 18 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=4:1 → 1:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido em bruto (rendimento 343 mg, 30%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,54(3H,s), 7,50(1H,dt,  $J=4,9,0,7$  Hz), 7,95 (1H, d,  $J=0,8$  Hz), 8,69 (1H, d,  $J=4,9$  Hz).

### Exemplo de Referência 14

({4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo

A uma suspensão (3 mL) de hidreto de sódio (60% em óleo, 60 mg) em tetra-hidrofurano foram adicionados {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (323 mg), 15-coroa-5 (330 mg) e fluoreto de 4-metilpiridina-2-sulfonylo (343 mg) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 41 h. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=4:1 → 1:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (rendimento 333 mg, 70%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47 (9H, s), 2,38 (3H, s), 2,86 (3H, s), 4,27 (2H, s), 7,27-7,34 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,87 (1H, ddd,  $J=9,2,7,5,1,9$  Hz), 8,26 (1H, d,  $J=3,8$  Hz), 8,45 (1H, d,  $J=4,9$  Hz).

#### Exemplo de Referência 15

##### 2-(Benzilsulfanil)-5-fluoropiridina

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 440 mg) em tetra-hidrofurano (40 mL) foi adicionado, gota a gota, fenilmetanotiol (1,37 g) à temperatura ambiente, foi adicionada 2-bromo-5-fluoropiridina (1,76 g) à mistura reaccional e a mistura foi agitada a 60 °C durante 5 h. A mistura reaccional foi diluída com água e concentrada sob pressão reduzida. A

camada aquosa residual foi extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano → hexano-acetato de etilo=97:3) para dar o composto em epígrafe como um óleo em bruto castanho (rendimento 244 mg).

#### Exemplo de Referência 16

##### Fluoreto de 5-fluoropiridina-2-sulfonilo

A uma solução de 2-(benzilsulfanil)-5-fluoropiridina em bruto (244 mg) em ácido acético (3 mL)-água (1,5 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (594 mg) sob arrefecimento com gelo, e a mistura foi gradualmente aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 2 h. Foi adicionado fluoreto de potássio (65 mg) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1 → 3:1) para dar o composto em epígrafe como um sólido em bruto incolor (rendimento 69 mg, 35%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,75 (1H, ddd,  $J=8,7, 7,4, 2,7$  Hz), 8,20 (1H, dd,  $J=8,8, 4,1$  Hz), 8,66 (1H, d,  $J=2,8$  Hz).

#### Exemplo de Referência 17

({4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 40 mg) em tetra-hidrofurano (2,5 mL) foram adicionados {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (162 mg), 15-coroa-5 (220 mg) e fluoreto de 5-fluoropiridina-2-sulfonilo (120 mg) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 28 h. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1  $\rightarrow$  7:3) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (rendimento 69 mg, 29%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48(9H,s), 2,88(3H,s), 4,27(2H,s1), 7,24-7,34(2H, m), 7,52 (1H, ddd,  $J=8,7, 7,5, 2,8$  Hz), 7,68 (1H, dd,  $J=8,7, 4,1$  Hz), 7,85 (1H, ddd,  $J=9,2, 7,4, 2,0$  Hz), 8,27 (1H, ddd,  $J=4,8, 1,8, 0,9$  Hz), 8,45 (1H, d,  $J=2,6$  Hz).

#### Exemplo de Referência 18

##### 2-(Benzilsulfanil)-4-metoxipiridina

A uma solução de 2-cloro-4-metoxipiridina (786 mg) em tolueno (10 mL) foram adicionados fenilmetanotiol (683 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,56 g), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (202 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (256 mg), e a mistura foi agitada a 80 °C durante 26 h sob uma atmosfera de argon. A mistura reaccional foi filtrada através de sílica gel e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano → hexano-acetato de etilo=19:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo laranja (rendimento 454 mg, 38%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,79 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,57 (1H, dd,  $J=5,9$ , 2,5 Hz), 6,68 (1H, d,  $J=2,3$  Hz), 7,19-7,34 (3H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 8,27 (1H, d,  $J=5,7$  Hz).

#### Exemplo de Referência 19

{(4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo

A uma solução de 2-(benzilsulfanil)-4-metoxipiridina (453 mg) em ácido acético (4 mL)-água (2 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (1,10 g) sob arrefecimento com gelo, gradualmente aquecida até à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 5 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e extraída duas vezes com

acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=3:1 → 1:1) para dar cloreto de 4-metoxipiridina-2-sulfonilo em bruto como um óleo amarelo pálido. Em seguida, a uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 30 mg) em tetra-hidrofurano (2,5 mL) foram adicionados {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (162 mg), 15-coroa-5 (165 mg) e uma solução de cloreto de 4-metoxipiridina-2-sulfonilo em bruto obtido acima em tetra-hidrofurano (2 mL) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 18 h. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=17:3 → 1:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (rendimento 96 mg, rendimento of 2 passos 9%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47(9H,s), 2,87(3H,s), 3,84(3H,s), 4,27(2H,s1), 6,94(1H,dd,  $J=5,6,2,4$  Hz), 7,07 (1H, d,  $J=2,4$  Hz), 7,28 (1H, dd,  $J=5,3, 2,1$  Hz), 7,31 (1H, d,  $J=5,7$  Hz), 7,87 (1H, ddd,  $J=9,2, 7,5, 1,8$  Hz), 8,26(1H,d,  $J=4,7$  Hz), 8,39 (1H, d,  $J=5,7$  Hz).



#### Exemplo de Referência 20

##### 3-(Benzilsulfanil)-5-fluoropiridina

A uma solução de 3-bromo-5-fluoropiridina (522 mg) em tolueno (5 mL) foram adicionados fenilmetanotiol (370 mg), N,N-diisopropiletilamina (831 mg), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (108 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (138 mg), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de argon a 80 °C durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada através de sílica gel. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano → hexano-acetato de etilo=10:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo laranja (rendimento 587 mg, 90%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,13(2H,s), 7,23-7,33(6H, m), 8,25-8,26 (1H, m), 8,30-8,31 (1H, m).

#### Exemplo de Referência 21

##### Cloreto de 5-fluoropiridina-3-sulfonilo

A uma solução de 3-(benzilsulfanil)-5-fluoropiridina (573 mg) em ácido acético (7,5 mL)-água (2,5 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (1,40 g) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 1,5 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e extraída duas vezes com

acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado azeotropicamente com tolueno e purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1 → 7:3) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (rendimento 376 mg, 74%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,04 (1H, ddd,  $J=7,0, 2,7, 2,0$  Hz), 8,85 (1H, d,  $J=2,6$  Hz), 9,10 (1H, dd,  $J=1,1, 0,8$  Hz).

#### Exemplo de Referência 22

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 20 mg) em tetra-hidrofurano (2 mL) foram adicionados {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (162 mg), 15-coroa-5 (132 mg) e uma solução de cloreto de 5-fluoropiridina-3-sulfonilo (127 mg) em tetra-hidrofurano (1 mL) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1 → 7:3) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (rendimento 224 mg, 93%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48(9H,s), 2,88(3H,s), 4,27(2H,s), 7,28-7,36(2H,m), 7,38 (1H, d,  $J=7,2$  Hz), 7,73-7,86 (1H, m), 8,34(1H, d,  $J=4,2$  Hz), 8,46(1H,s), 8,69(1H, d,  $J=2,7$  Hz).

#### Exemplo de Referência 23

##### 3-(Benzilsulfanil)-4-metilpiridina

A uma solução de 3-bromo-4-metilpiridina (1,0 g) em tolueno (12 mL) foram adicionados fenilmetanotiol (794 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,65 g), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (213 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (269 mg), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de argon a 80 °C durante 1,5 h. A mistura reaccional foi filtrada através de sílica gel, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=19:1  $\rightarrow$  3:1  $\rightarrow$  1:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo (rendimento 740 mg, 59%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,27(3H,s), 4,07(2H,s), 7,06(1H, d,  $J=4,9$  Hz), 7,14-7,35(5H,m), 8,30(1H, d,  $J=5,3$  Hz), 8,45(1H,s).

#### Exemplo de Referência 24

##### Cloreto de 4-metilpiridina-3-sulfonilo

A uma solução de 3-(benzilsulfanil)-4-metilpiridina (740 mg) em ácido acético (9 mL)-água (3 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (1,84 g) à temperatura ambiente, e a mistura

foi agitada durante 2 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado azeotropicamente com tolueno e purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1 → 3:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo em bruto incolor (rendimento 676 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,82(3H,s), 7,34-7,44(1H,m), 8,77(1H, d,  $J=4,9$  Hz), 9,19(1H, s).

#### Exemplo de Referência 25

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 24 mg) em tetra-hidrofurano (2 mL) foram adicionados {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (161 mg), 15-coroa-5 (132 mg) e uma solução de cloreto de 4-metilpiridina-3-sulfonilo em bruto (125 mg) em tetra-hidrofurano (1 mL) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia

em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=17:3 → 1:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (rendimento 127 mg, 53%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49(9H,s), 2,36(3H,s), 2,92(3H, s), 4,32(2H, s), 7,19(1H, d,  $J=5,1$  Hz), 7,23-7,31(1H, m), 7,41(1H, s 1), 7,82(1H,dt,  $J=8,3,1,9$  Hz), 8,18-8,26(2H,m), 8,58(1H,d,  $J=5,1$  Hz).

#### Exemplo de Referência 26

##### 3-(Benzilsulfanil)-5-metilpiridina

A uma solução de 3-bromo-5-metilpiridina (888 mg) em tolueno (10 mL) foram adicionados fenilmetanotiol (705 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,47 g), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (189 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (239 mg), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de árgon a 80 °C durante 1,5 h. A mistura reaccional foi filtrada através de sílica gel e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=19:1 → 17:3) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo (rendimento 1,06 g, 95%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,26(3H,d,  $J=0,8$  Hz), 4,09(2H,s), 7,20-7,33(5H,m), 7,37(1H,dt,  $J=2,1,0,8$  Hz), 8,25(1H,d,  $J=1,3$  Hz), 8,33(1H,d,  $J=2,1$  Hz).

#### Exemplo de Referência 27

##### Cloreto de 5-metilpiridina-3-sulfonilo

A uma solução de 3-(benzilsulfanil)-5-metilpiridina (1,06 g) em ácido acético (15 mL)-água (5 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (2,63 g) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 2 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=19:1 → 17:3) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (rendimento 700 mg, 74%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,52(3H,s), 7,96-8,22(1H,m), 8,78 (1H,d,  $J=1,5$  Hz), 9,06(1H,d,  $J=2,3$  Hz).

#### Exemplo de Referência 28

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 24 mg) em tetra-hidrofurano (3 mL) foram adicionados {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (323 mg), 15-coroa-5 (264 mg) e uma solução de cloreto de 4-metilpiridina-3-sulfonilo (249 mg) em tetra-hidrofurano (2 mL) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 1 h. A

mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo:1 → 1:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (rendimento 370 mg, 77%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48(9H,s), 2,35(3H,d,  $J=0,4$  Hz), 2,86(3H,s), 4,26(2H,s1), 7,26(1H,s), 7,32(1H,ddd,  $J=7,3,5,2,1,5$  Hz), 7,38(1H,s1), 7,76-7,90(1H,m), 8,25-8,34(1H,m), 8,46(1H,d,  $J=2,1$  Hz), 8,63(1H,d,  $J=1,5$  Hz).

#### Exemplo de Referência 29

{(4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il)metil}metilcarbamato de terc-butilo

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 31 mg) em tetra-hidrofurano (3 mL) foram adicionados {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (100 mg), 15-coroa-5 (170 mg), cloridrato de cloreto de 6-metilpiridina-3-sulfonilo (91 mg) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 1,5 h. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=17:3 → 1:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (rendimento 123 mg, 83%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48(9H,s), 2,62(3H,s), 2,86(3H,s), 4,26(2H,s), 7,20(1H,d,  $J=8,0$  Hz), 7,27-7,34(2H,m), 7,51(1H,dd,  $J=8,0,1,9$  Hz), 7,76-7,86(1H,m), 8,27-8,36(1H,m), 8,50(1H,d,  $J=2,3$  Hz).

#### Exemplo de Referência 30

##### 3-(Benzilsulfanil)-2-metilpiridina

A uma solução de 3-bromo-2-metilpiridina (1,0 g) em tolueno (12 mL) foram adicionados fenilmetanotiol (794 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,65 g), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (213 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (269 mg), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de árgon a 80 °C durante 4 h. A mistura reaccional foi filtrada através de sílica gel, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1 → 3:1) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (rendimento 742 mg, 59%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,56(3H,s), 4,08(2H,s), 7,03(1H,dd,  $J=7,6,5,0$  Hz), 7,21-7,34(5H,m), 7,48(1H,dd,  $J=7,8,1,6$  Hz), 8,30(1H,dd,  $J=4,8,1,6$  Hz).



### Exemplo de Referência 31

#### Cloreto de 2-metilpiridina-3-sulfonilo

A uma solução de 3-(benzilsulfanil)-2-metilpiridina (731 mg) em ácido acético (9 mL)-água (3 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (1,81 g) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 4 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=19:1 → 7:3) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (rendimento 175 mg, 27%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,03(3H,s), 7,40(1H,dd,  $J=8,1,4,7$  Hz), 8,33(1H,dd,  $J=8,1,1,7$  Hz), 8,80(1H,dd,  $J=4,7,1,7$  Hz).

### Exemplo de Referência 32

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 34 mg) em tetra-hidrofurano (2 mL) foram adicionados {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (226 mg), 15-coroa-5 (185 mg) e uma solução de cloreto de 2-metilpiridina-3-sulfonilo (174 mg) em tetra-hidrofurano (1 mL) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 18 h. A

mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=17:3 → 1:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo (rendimento 288 mg, 86%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49(9H,s), 2,61(3H,s), 2,92(3H,s), 4,32(2H,s), 7,03(1H,dd,  $J=8,1,4,7$  Hz), 7,21-7,26(1H,m), 7,34(1H,dd,  $J=8,1,1,7$  Hz), 7,42(1H,s), 7,79(1H,ddd,  $J=9,2,7,3,2,1$  Hz), 8,19-8,26(1H,m), 8,63(1H,dd,  $J=4,9,1,5$  Hz).

#### Exemplo de Referência 33

##### 2-(Benzilsulfanil)-5-metoxipiridina

A uma solução de 2-bromo-5-metoxipiridina (1,13 g) em tolueno (15 mL) foram adicionados fenilmetanotiol (820 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,71 g), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (220 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (278 mg), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de argon a 80 °C durante 3 h. A mistura reaccional foi filtrada através de sílica gel e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=49:1 → 19:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo (rendimento 1,47 g, quantitativo).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,83(3H,s), 4,37(2H,s), 6,99-7,10(2H,m), 7,19-7,31(3H,m), 7,33-7,40(2H,m), 8,21(1H,dd,  $J=2,6,0,9$  Hz).

#### Exemplo de Referência 34

##### Cloreto de 5-metoxipiridina-2-sulfonilo

A uma solução de 2-(benzilsulfanil)-5-metoxipiridina (1,47 g) em ácido acético (9 mL)-água (3 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (3,20 g) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 2 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=19:1  $\rightarrow$  17:3) para dar o composto em epígrafe como um sólido incolor (rendimento 984 mg, 79%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,00(3H,s), 7,38(1H,dd,  $J=8,9, 2,8$  Hz), 8,08(1H,d,  $J=8,7$  Hz), 8,43(1H,d,  $J=2,8$  Hz).

#### Exemplo de Referência 35

{[4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 168 mg) em tetra-hidrofurano (10 mL) foram adicionados {[4-fluoro-5-(2-

fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (970 mg), 15-coroa-5 (925 mg) e uma solução de cloreto de 5-metoxipiridina-2-sulfonilo (984 mg) em tetra-hidrofurano (15 mL) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 30 min. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida até metade do volume, diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=17:3 → 1:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo (rendimento 1,38 g, 93%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47(9H,s), 2,87(3H,s), 3,91(3H,s), 4,26(2H,s), 7,16(1H,dd,  $J=8,8,2,9$  Hz) 7,24-7,30(1H,m), 7,32(1H,d,  $J=5,5$  Hz), 7,52(1H,d,  $J=8,9$  Hz), 7,87(1H,ddd,  $J=9,2,7,4,2,1$  Hz), 8,23(1H,d,  $J=2,4$  Hz), 8,26(1H,ddd,  $J=4,9,1,9,0,9$  Hz).

#### Exemplo de Referência 36

##### Trifluorometanossulfonato de 5-cloropiridin-3-ilo

A uma solução de 5-cloropiridin-3-ol (1,30 g) em tetra-hidrofurano (50 mL) foram adicionados trietilamina (1,21 g) e N-fenilbis(trifluorometanossulfonimida) (3,93 g) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 20 min. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etilo e lavado com ácido

clorídrico 1 mol/L. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=99:1 → 19:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (rendimento 1,73 g, 66%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,69(1H,t,  $J=2,3$  Hz), 8,52(1H,d,  $J=2,3$  Hz), 8,64(1H,d,  $J=1,9$  Hz).

#### Exemplo de Referência 37

##### 3-(Benzilsulfanil)-5-cloropiridina

A uma solução de trifluorometanossulfonato de 5-cloropiridin-3-ilo (1,73 g) em tolueno (15 mL) foram adicionados fenilmetanotiol (861 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,88 g), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (121 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (153 mg), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de árgon a 80 °C durante 3 h. A mistura reaccional foi filtrada através de sílica gel e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano → hexano-acetato de etilo=19:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo (rendimento 1,63 g, quantitativo).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,12(2H,s), 7,21-7,36(5H,m), 7,53(1H,t,  $J=2,1$  Hz), 8,36(2H,d,  $J=1,9$  Hz).

#### Exemplo de Referência 38

##### Cloreto de 5-cloropiridina-3-sulfonilo

A uma solução de 3-(benzilsulfanil)-5-cloropiridina (1,63 g) em ácido acético (9 mL)-água (3 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (3,53 g) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 2 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado azeotropicamente com tolueno e purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=49:1 → 9:1) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (rendimento 1,26 g, 90%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,29(1H,t,  $J=2,2$  Hz), 8,91(1H,d,  $J=2,2$  Hz), 9,12(1H,d,  $J=1,9$  Hz).

#### Exemplo de Referência 39

(({1-[(5-Cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo

A uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo, 52 mg) em tetra-hidrofurano (3 mL) foram adicionados {[4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (323 mg), 15-coroa-5 (286 mg) e uma solução de

cloreto de 5-cloropiridina-3-sulfonilo (318 mg) em tetra-hidrofurano (2 mL) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 20 min. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluente: hexano-acetato de etilo=9:1 → 7:3) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (rendimento 391 mg, 78%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48(9H,s), 2,88(3H,s), 4,27(2H,s), 7,26(1H,s) 7,33(1H,ddd,  $J=7,3, 5,2, 1,5$  Hz), 7,61(1H,t,  $J=2,1$  Hz), 7,80(1H,ddd,  $J=9,2, 7,5, 1,9$  Hz), 8,26-8,38(1H,m), 8,50(1H,d,  $J=1,9$  Hz), 8,76(1H,d,  $J=2,3$  Hz).

#### Exemplo 1 (comparativo)

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (107 mg) em acetato de etilo (2 mL) e 2-propanol (1 mL) foram adicionados solução de cloreto de hidrogénio a 4 mol/L-acetato de etilo (3 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e extraída com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi

novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (eluente: hexano-acetato de etilo=4:1 → 1:1) para dar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina como um óleo amarelo pálido (rendimento 45 mg, 54%). Uma solução da 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(3-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtida em acetato de etilo (2 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido fumárico (14 mg) em etanol (2 mL) e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de acetato de etilo-etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 51 mg, 88%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,35(3H,s), 2,38(3H,s), 3,73(2H,s), 6,53(2H,s), 7,32-7,39(1H,m), 7,48(1H,d,  $J=5,7$  Hz) 7,63(1H,dd,  $J=7,8,4,4$  Hz), 7,74-7,83(1H,m), 7,93(1H,d,  $J=7,6$  Hz), 8,27(1H,d,  $J=4,2$  Hz), 8,41(1H,d,  $J=4,5$  Hz), 3H não detectados.

## Exemplo 2

Cloridrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de (1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (333 mg) em acetato de etilo (2 mL) e 2-propanol (1 mL) foi adicionada solução de cloreto de hidrogénio a 4 mol/L-acetato de etilo (3 mL), e a mistura foi agitada à



temperatura ambiente durante 1 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado de acetato de etilo-etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 191 mg, 66%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,37 (3H,s), 2,56 (3H,s), 4,05(2H,s), 7,45(1H,ddd,  $J=7,3,5,0,1,7$  Hz), 7,54(1H,s), 7,59-7,66(1H,m), 7,77-7,90(2H,m), 8,33-8,40(1H,m), 8,55(1H,d,  $J=4,9$  Hz), 9,11(2H,s1).

### Exemplo 3 (comparativo)

Cloridrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (69 mg) em acetato de etilo (1,5 mL) e 2-propanol (1 mL) foi adicionada solução de cloreto de hidrogénio a 4 mol/L-acetato de etilo (2 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado de acetato de etilo-etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 31 mg, 51%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,58(3H,s), 4,07(2H,s), 7,41-7,49(1H,m), 7,80(1H,d,  $J=5,5$  Hz), 7,82-7,91(2H,m), 8,05(1H,dt,  $J=8,6, 2,8$  Hz), 8,36(1H,ddd,  $J=4,9, 1,9, 0,9$  Hz) 8,78(1H,d,  $J=2,8$  Hz), 8,97(2H,s1).

#### Exemplo 4

Cloridrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (94 mg) em acetato de etilo (2 mL) e 2-propanol (1 mL) foi adicionada solução de cloreto de hidrogénio a 4 mol/L-acetato de etilo (2 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado de acetato de etilo-etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 65 mg, 79%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2,57(3H,s), 3,87(3H,s), 4,06(2H,s), 7,17(1H,d,  $J=2,3$  Hz), 7,33(1H,dd,  $J=5,7, 2,7$  Hz), 7,46(1H,ddd,  $J=6,9, 5,2, 1,5$  Hz), 7,80(1H,d,  $J=5,7$  Hz), 7,89(1H,ddd,  $J=9,3, 7,6, 1,7$  Hz), 8,30-8,39(1H,m), 8,51(1H,d,  $J=5,7$  Hz), 9,01(2H,s).

#### Exemplo 5 (comparativo)

Cloridrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (224 mg) em acetato de etilo (2 mL) e 2-propanol (1 mL) foi adicionada solução de cloreto de hidrogénio 4 N-acetato de etilo (3 mL), e a mistura foi agitada à

temperatura ambiente durante 3 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado de acetato de etilo-etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 127 mg, 65%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,58 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,46-7,55 (1H, m), 7,87-7,97 (2H, m), 8,03 (1H, dt,  $J=7,6, 2,3$  Hz), 8,42 (1H, d,  $J=4,2$  Hz), 8,49 (1H, s), 9,04 (1H, d,  $J=2,3$  Hz), 9,09 (2H, sl).

#### Exemplo 6 (comparativo)

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (127 mg) em acetato de etilo (2 mL) e 2-propanol (0,5 mL) foi adicionada solução de cloreto de hidrogénio 4 N-acetato de etilo (2 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e extraído com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida para dar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina como um óleo amarelo pálido (rendimento 97 mg, 97%). Uma solução da 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

obtida em acetato de etilo (2 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido fumárico (30 mg) em etanol (2 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 103 mg, 81%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,33(3H,s), 2,40(3H,s), 3,76(2H,s), 6,53(2H,s), 7,43(1H,ddd,  $J=7,3, 5,1, 1,8$  Hz), 7,52(1H,d,  $J=5,1$  Hz), 7,72(1H,d,  $J=5,7$  Hz), 7,85(1H,ddd,  $J=9,5, 7,4, 1,9$  Hz), 8,14(1H,s), 8,32(1H,ddd,  $J=4,9, 1,9, 0,9$  Hz), 8,70(1H,d,  $J=5,1$  Hz), 3H não detectados.

#### Exemplo 7 (comparativo)

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de (1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (370 mg) em acetato de etilo (2 mL) e 2-propanol (1 mL) foi adicionada solução de cloreto de hidrogênio 4 N-acetato de etilo (3 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e extraído com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida para dar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-

metilmetanamina como um óleo amarelo pálido (rendimento 256 mg, 88%). Uma solução da 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtida em acetato de etilo (2 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido fumárico (78 mg) em etanol (2 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol-água para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 288 mg, 87%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,33(3H,s), 2,35(3H,s), 3,70(2H,s), 6,54(2H,s), 7,50(1H,ddd,  $J=7,3, 5,1, 1,9$  Hz), 7,63-7,71(2H,m), 7,90(1H,ddd,  $J=9,6, 7,5, 2,0$  Hz), 8,36-8,41(1H,m), 8,42(1H,d,  $J=2,3$  Hz), 8,76(1H,d,  $J=1,3$  Hz), 3H não detectados.

#### Exemplo 8 (comparativo)

0,5 Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de ({4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (123 mg) em acetato de etilo (2 mL) e 2-propanol (1 mL) foi adicionada solução de cloreto de hidrogênio a 4 mol/L-acetato de etilo (3 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e extraído com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas

sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (eluente: hexano-acetato de etilo=1:1) para dar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina como um óleo incolor (rendimento 88 mg, 91%). Uma solução da 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtida em acetato de etilo (2 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido fumárico (27 mg) em etanol (2 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol-água para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 78 mg, 77%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2,30(3H,s), 2,56(3H,s), 3,61(2H,s), 6,51(1H,s), 7,45-7,53(2H,m), 7,60(1H,d,  $J=5,7$  Hz), 7,79(1H,dd,  $J=8,3$ , 2,3 Hz), 7,91(1H,ddd,  $J=9,6$ , 7,5, 1,9 Hz), 8,35-8,40(1H,m), 8,48(1H,d,  $J=2,3$  Hz), 2H não detectados.

#### Exemplo 9 (comparativo)

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de (1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (288 mg) em acetato de etilo (2 mL) e 2-propanol (1 mL) foi adicionada solução de cloreto de hidrogénio a 4 mol/L-acetato de etilo (3 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e

extraído com acetato de etilo. A camada aquosa separada foi novamente extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida para dar 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina como um óleo incolor (rendimento 220 mg, 97%). Uma solução da 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(2-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina obtida em acetato de etilo (3 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de ácido fumárico (67 mg) em etanol (3 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 253 mg, 88%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2,41(3H,s), 2,49(3H,s), 3,77(2H,s), 6,53(2H,s), 7,31(1H,dd,  $J=8,1, 4,7$  Hz), 7,42(1H,ddd,  $J=7,2, 5,1, 1,7$  Hz), 7,47(1H,dd,  $J=8,3, 1,5$  Hz), 7,71(1H,d,  $J=5,7$  Hz), 7,84(1H,ddd,  $J=9,6, 7,5, 1,9$  Hz), 8,28-8,34(1H,m), 8,73(1H,dd,  $J=4,7, 1,7$  Hz), 3H não detectados.

#### Exemplo 10 (comparativo)

Cloridrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de (1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (1,38 g) em acetato de etilo (6 mL) e 2-propanol (3 mL) foi adicionada solução de cloreto de hidrogénio a 4 mol/L-acetato de etilo (9 mL), e a mistura foi agitada à

temperatura ambiente durante 1,5 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado de etanol-água para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 1,06 g, 88%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2,54(3H,s), 3,91(3H,s), 4,03(2H,s), 7,38-7,46(1H,m), 7,51-7,58(1H,m), 7,62-7,70(1H,m), 7,75-7,87(2H,m), 8,33(1H,dt,  $J=4,7, 0,8$  Hz), 8,36(1H,d,  $J=3,0$  Hz), 9,20(2H,s1).

#### Exemplo 11 (comparativo)

Cloridrato de 1-{1-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de ({1-[(5-cloropiridin-3-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}metil)metil-carbamato de terc-butilo (391 mg) em acetato de etilo (2 mL) e 2-propanol (1 mL) foi adicionada solução de cloreto de hidrogénio a 4 mol/L-acetato de etilo (3 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado de etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 298 mg, 95%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2,57(3H,s), 4,05(2H,s), 7,52(1H,ddd,  $J=7,3, 5,1, 1,9$  Hz), 7,93(1H,ddd,  $J=9,6, 7,5, 2,0$  Hz), 8,01(1H,d,  $J=5,5$  Hz), 8,11(1H,t,  $J=2,2$  Hz), 8,43(1H,ddd,  $J=4,9, 1,8, 0,8$  Hz), 8,57(1H,d,  $J=2,1$  Hz), 9,05(1H,d,  $J=2,1$  Hz), 9,33(2H,s1).



Exemplo 12 (comparativo)

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

O composto é sintetizado do mesmo modo que no Exemplo de Referência 15, Exemplo de Referência 16, Exemplo de Referência 17 e Exemplo 3 e utilizando 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina.

Exemplo 13 (comparativo)

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

O composto é sintetizado do mesmo modo que no Exemplo de Referência 15, Exemplo de Referência 16, Exemplo de Referência 17 e Exemplo 3 e utilizando 2-bromo-5-fluoro-4-metilpiridina.

Exemplo 14 (comparativo)

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

O grupo terc-butilo é removido de 4-terc-butoxi-2,5-difluoropiridina, e o composto resultante é metilado para dar 2,5-difluoro-4-metoxipiridina, a qual é, em seguida, submetida a síntese do mesmo modo que no Exemplo de Referência 15, Exemplo de Referência 16, Exemplo de Referência 17 e Exemplo 3.

Exemplo 15 (comparativo)

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-metoxipiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

O composto é sintetizado do mesmo modo que no Exemplo de Referência 20, Exemplo de Referência 21, Exemplo de Referência 22 e Exemplo 5 e utilizando 3-bromo-5-metoxipiridina.

Exemplo 16 (comparativo)

1-{4-Fluoro-1-[(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

5-Cloro-3-fluoro-2-metilpiridina é sintetizada a partir de 5-cloro-3-fluoro-2-iodopiridina por uma reacção de acoplamento de ácido borónico e o composto resultante é submetido a síntese do mesmo modo que no Exemplo de Referência 20, Exemplo de Referência 21, Exemplo de Referência 22 e Exemplo 5.

Exemplo 17 (comparativo)

1-{1-[(4,6-Dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

O composto é sintetizado do mesmo modo que no Exemplo de Referência 15, Exemplo de Referência 16, Exemplo de Referência 17 e Exemplo 3 e utilizando 2-bromo-4,6-dimetilpiridina.

Exemplo 18 (comparativo)

1-{1-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

O composto é sintetizado do mesmo modo que no Exemplo de Referência 17 e Exemplo 3 e utilizando cloreto de 5-cloropiridina-2-sulfonilo.

Exemplo 19 (comparativo)

1-{1-[(5,6-Dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

O composto é sintetizado do mesmo modo que no Exemplo de Referência 15, Exemplo de Referência 16, Exemplo de Referência 17 e Exemplo 3 e utilizando 6-bromo-2,3-dimetilpiridina.

Exemplo 20 (comparativo)

1-{1-[(4,5-Dimetilpiridin-2-il)sulfonil]-4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

O composto é sintetizado do mesmo modo que no Exemplo de Referência 15, Exemplo de Referência 16, Exemplo de Referência 17 e Exemplo 3 e utilizando 2-bromo-4,5-dimetilpiridina.

#### Exemplo 21

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Cloridrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (751 mg) foi dissolvido em hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, e extraído duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (rendimento 647 mg, 95%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,38(3H,s), 2,45(3H,s), 3,64(2H,s), 7,23-7,30(2H,m), 7,33(1H,d,  $J=5,7$  Hz), 7,36(1H,s), 7,88(1H,ddd,  $J=9,3, 7,4, 1,9$  Hz), 8,22-8,29(1H,m), 8,45(1H,d,  $J=4,5$  Hz), 1H não detectado.

#### Exemplo 22 (comparativo)

1-{4-Fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Cloridrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (780 mg) foi dissolvido em hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel básica (eluente: hexano-acetato de etilo=3:1 → 3:7) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (rendimento 619 mg, 87%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,46(3H,s), 3,65(2H,s), 7,28-7,36(2H,m), 7,41(1H,dt,  $J=7,3,2,2$  Hz), 7,80(1H,ddd,  $J=9,2, 7,4, 2,0$  Hz), 8,28-8,39(1H,m), 8,48(1H,s), 8,68(1H,d,  $J=2,6$  Hz), 1H não detectado.

### Exemplo 23

Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de ácido fumárico (58 mg) em etanol (2 mL) foi adicionada uma solução de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (189 mg) em acetato de etilo (2 mL) e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 224 mg, 91%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,35-2,40 (6H,m), 3,73(2H,s), 6,53(2H,s), 7,44(1H,ddd,  $J=7,3, 5,1, 1,8$  Hz), 7,49-7,55(2H,m), 7,59(1H,d,  $J=4,9$  Hz), 7,86(1H,ddd,  $J=9,5, 7,4, 1,9$  Hz), 8,27-8,39(1H,m), 8,54(1H,d,  $J=4,9$  Hz), 3H não detectados.

#### Exemplo 24

Succinato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de ácido succínico (59 mg) em etanol (2 mL) foi adicionada uma solução de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (189 mg) em acetato de etilo (2 mL) e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol-água para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 232 mg, 93%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2,34(3H,s), 2,36(4H,s), 2,37(3H,s), 3,66(2H,s), 7,39-7,49(2H,m), 7,52(1H,s), 7,55-7,63(1H,m), 7,86(1H,ddd, J=9,5, 7,4, 1,9 Hz), 8,34(1H,ddd, J=4,9, 1,9, 0,9 Hz), 8,54(1H,d, J=4,9 Hz), 3H não detectados.

#### Exemplo 25 (comparativo)

0,5 Fumarato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

A uma solução de ácido fumárico (36 mg) em etanol (2 mL) foi adicionada uma solução de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (120 mg) em acetato de etilo (2 mL) e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 113 mg, 82%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2,32(3H,s), 3,63(2H,s), 6,52(1H,s), 7,50(1H,ddd, J=7,3, 5,1, 1,9 Hz), 7,67(1H,d, J=5,7 Hz), 7,94(1H,ddd, J=9,6, 7,5, 2,0 Hz), 7,98-8,05(1H,m), 8,31-8,42(1H,m), 8,48(1H,s), 9,00(1H,d, J=2,8 Hz), 2H não detectados.

#### Exemplo 26 (comparativo)

Succinato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

Uma solução de ácido succínico (46 mg) em etanol (4 mL) foi adicionada a 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (150 mg) e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 167 mg, 85%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 2,33(3H,s), 2,38(4H,s), 3,64(2H,s), 7,50(1H,ddd, J=7,2, 5,0, 1,9 Hz), 7,66(1H,d, J=5,7 Hz), 7,94(1H,ddd, J=9,6, 7,5, 2,0 Hz), 7,98-8,03(1H,m), 8,34-8,42(1H,m), 8,44-8,53(1H,m), 9,01(1H,d, J=2,6 Hz), 3H não detectados.

#### Exemplo 27 (comparativo)

L-tartrato de 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina

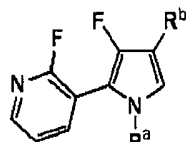
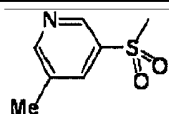
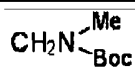
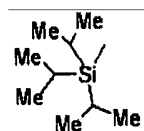
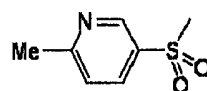
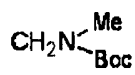
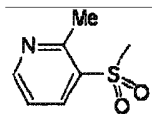
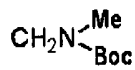
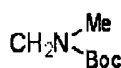
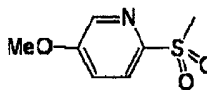
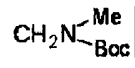
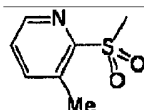
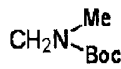
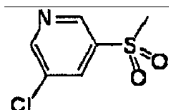
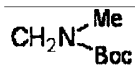
Uma solução de ácido L-tartárico (59 mg) em etanol (4 mL) foi adicionada a 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(5-

fluoropiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina (150 mg) e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de etanol para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (rendimento 184 mg, 88%).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,44(3H,s), 3,81(2H,s), 4,00(2H,s), 7,51(1H,ddd,  $J=7,3, 5,2, 1,9$  Hz), 7,75(1H,d,  $J=5,7$  Hz), 7,93(1H,ddd,  $J=9,5, 7,4, 1,9$  Hz), 8,00(1H,dt,  $J=7,8, 2,3$  Hz), 8,38-8,43(1H,m), 8,49(1H,s), 9,02(1H,d,  $J=2,6$  Hz), 5H não detectados.

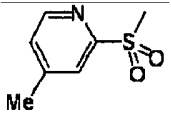
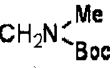
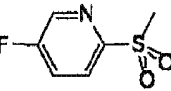
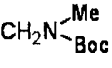
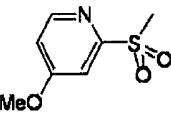
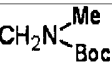
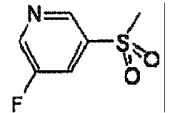
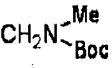
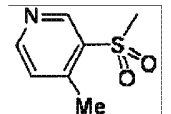
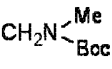
As estruturas dos compostos descritos nos Exemplos de Referências são mostradas nos Quadros 1-2.

Quadro 1

<div></div>									
N°	Ex.	Ref.	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	N°	Ex.	Ref.	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
	5		H	H		28		<div></div>	<div></div>
	6		<div></div>	H		29		<div></div>	<div></div>
	7		H	CHO		32		<div></div>	<div></div>
	8		H	<div></div>		35		<div></div>	<div></div>
	11		<div></div>	<div></div>		39		<div></div>	<div></div>

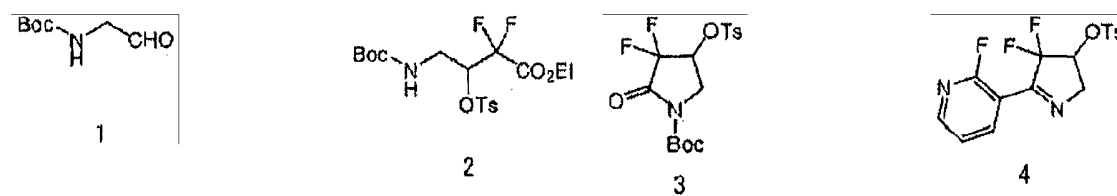


(continuação)

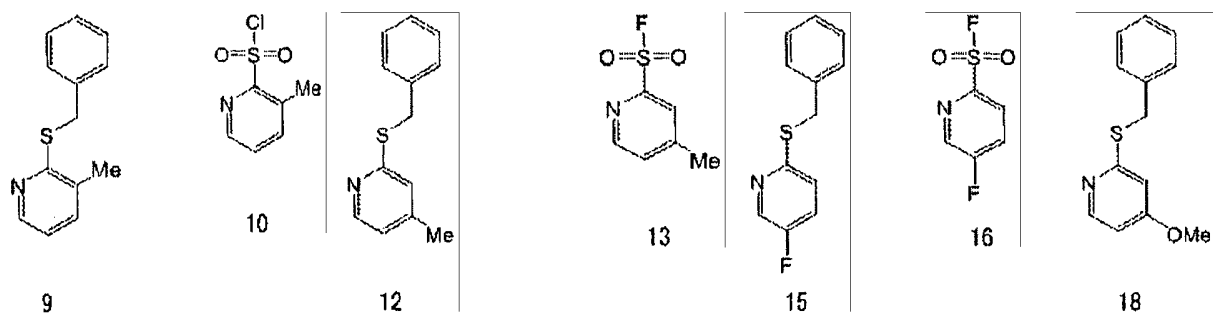
Nº Ex. Ref.	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Nº Ex. Ref.	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
14					
17					
19					
22					
25					

Quadro 2

Fórmulas estruturais dos Exemplos de Referência 1-4

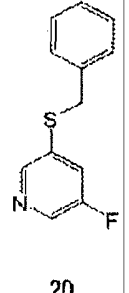
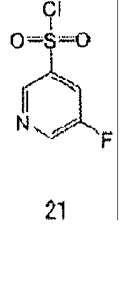
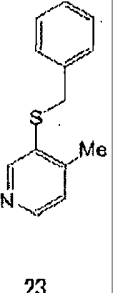
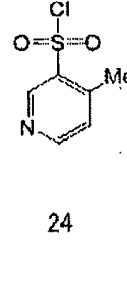
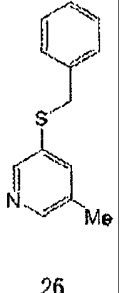
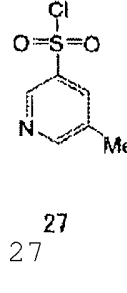
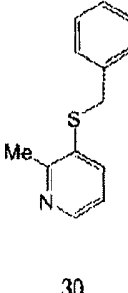
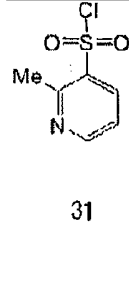
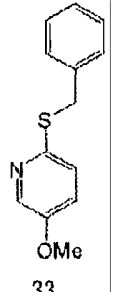
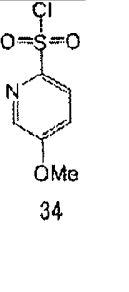
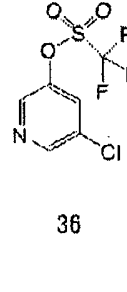
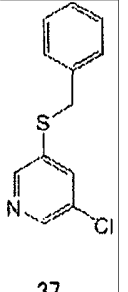
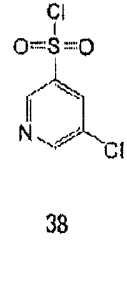


Outras fórmulas estruturais dos Exemplos de Referência 9-39



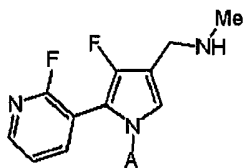
(continuação)

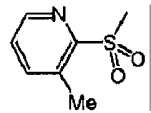
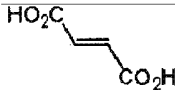
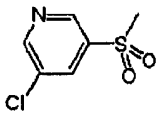
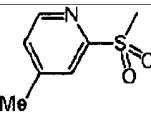
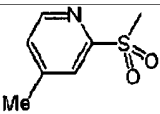
Outras fórmulas estruturais dos Exemplos de Referência 9-39

						
20	21	23	24	26	27	30
						
31	33	34	36	37	38	

As estruturas dos compostos descritos nos Exemplos são mostradas no Quadro 3. Os Exemplos 1, 3, 5-11, 22 e 25-27 são comparativos.

Quadro 3



Nº Ex.	A	sal de adição	Nº Ex.	A	sal de adição
1			11		HCl
2		HCl	21		

(continuação)

N° Ex.	A	sal de adição	N° Ex.	A	sal de adição
3		HCl	22		
4		HCl	23		
5		HCl	24		
6			25		
7			26		
8			27		
9					
10		HCl			

#### Exemplo Experimental 1

Teste da actividade inibidora de protão potássio - adenosina-trifosfatase ( $H^+, K^+$ -ATPase)

De acordo com o método [Biochim. Biophys. Acta, 728, 31 (1983)] de Wallmark *et al.* foi preparada uma fracção microssómica da membrana da mucosa gástrica do estômago de suíno. Em primeiro lugar, o estômago foi retirado, lavado com água corrente, imerso em solução aquosa de cloreto de sódio

3 mol/L e a superfície da membrana da mucosa foi limpa com uma toalha de papel. A membrana da mucosa gástrica foi separada, cortada em pequenos pedaços e homogeneizada numa solução de sacarose 0,25 mol/L (pH 6,8) contendo 1 mmol/L de EDTA e 10 mmol/L de tris-ácido clorídrico utilizando Polytron (Kinematica). O homogenato obtido foi centrifugado a 20000 × g durante 30 min e o sobrenadante foi centrifugado a 100000 × g durante 90 min. O precipitado foi suspenso em solução de sacarose 0,25 mol/L, depositado sobre uma solução de sacarose 0,25 mol/L contendo 7,5% de Ficoll e centrifugado a 100000 × g durante 5 h. A fracção contendo a interface entre ambas as camadas foi recuperada e lavada centrifugamente com solução de sacarose 0,25 mol/L. A fracção microssómica obtida foi utilizada como um produto padrão de protão, potássio - adenosina-trifosfatase.

A 40 µL de um tampão de HEPES-tris 50 mmol/L (cloreto de magnésio 5 mmol/L, cloreto de potássio 10 mmol/L, valinomicina 10 µmol/L, pH=6,5) contendo 2,5 µg/mL (com base na concentração de proteína) do produto padrão da enzima foi adicionado um composto de ensaio (5 µL) dissolvido numa solução aquosa de dimetilsulfóxido a 10% e a mistura foi incubada a 37 °C durante 30 min. A reacção enzimática foi iniciada adicionando 5 µL de uma solução de sal de tris de trifosfato de adenosina 2 mmol/L (tampão de HEPES-tris 50 mmol/L (cloreto de magnésio 5 mmol/L, pH 6,5)). A reacção enzimática foi realizada a 37 °C durante 20 min e foram adicionados 15 µL de uma solução de ver de malaquite (solução de verde de malaquite a 0,12% em ácido sulfúrico (2,5 mol/L), 7,5% de molibdato de amónio e 11% de Tween 20 foram misturados numa proporção de 100:25:2) para desactivar a reacção. Depois de deixar repousar à temperatura

ambiente durante 15 min, o produto reaccional resultante de fósforo inorgânico com verde de malaquite foi determinado colorimetricamente a um comprimento de onda de 620 nm. Além disso, a quantidade de ácido fosfórico inorgânico na solução reaccional livre de cloreto de potássio foi medida do mesmo modo, a qual foi subtraída da quantidade de ácido fosfórico inorgânico na presença de cloreto de potássio para determinar a actividade da protão, potássio- adenosina-trifosfatase. A taxa inibidora (%) foi determinada a partir do valor de actividade do controlo e dos valores de actividade das várias concentrações do composto de ensaio e foi determinada a concentração inibidora de 50% (IC<sub>50</sub>) da protão, potássio - adenosina-trifosfatase. Os resultados são mostrados no Quadro 4.

#### Exemplo Experimental 2

Os valores de pKa foram calculados utilizando Physchem Batch (Ver. 10) (Advanced Chemistry Development, Inc.). Os resultados são mostrados no Quadro 4.

#### Exemplo Experimental 3

##### Teste do teor de ATP

A linha de células derivada de cancro de fígado humano HepG2 (ATCC nº HB-8065) foi subcultivada utilizando meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen) contendo 10% de soro fetal bovino (FBS; TRACE SCIENTIFIC LTD.), 1 mmol/L de piruvato de sódio (Invitrogen), 2 mmol/L de L-glutamina (Invitrogen), 50 IU/mL de penicilina (Invitrogen) e 50 µg/mL de

estreptomicina (Invitrogen) a 5% CO<sub>2</sub>, 37 °C. O reagente de ensaio foi preparado com DMSO a 10 mM e adicionalmente diluído com meio DMEM contendo 0,5% de FBS, 1 mmol/L de piruvato de sódio, 2 mmol/L de L-glutamina, 50 IU/mL de penicilina e 50 µg/mL de estreptomicina a uma concentração final de DMSO de 0,1%. A HepG2 (2×10<sup>4</sup> células/poço) foi cultivada numa placa branca de 96 poços (Costar) com o reagente de ensaio a 5% CO<sub>2</sub>, 37 °C. Depois de estar em cultura durante um dia, o teor de ATP intracelular foi medido utilizando ATPLite™ (PerkinElmer Life Sciences). Os resultados são mostrados no Quadro 4 (n≥3, valor médio ± DP) como um valor relativo (%) em comparação com o controlo (sem adição de fármaco).

#### Exemplo Experimental 4

##### Teste de actividade da caspase-3/7

A actividade da Caspase-3/7 nas células cultivadas durante um dia por um método semelhante ao do Exemplo Experimental 3 foi medida utilizando o Ensaio Caspase-Glo 3/7 (Promega). Os resultados são mostrados no Quadro 4 (n≥3, valor médio ± DP) como actividade relativa (%) de cada reagente com base no valor máximo de actividade da Caspase-3/7 quando exposta a Estaurosporina (100%) e a actividade sem adição de um reagente de ensaio (0%).

## Exemplo Experimental 5

Medição do pH do perfusato no modelo de reperfusão do estômago de ratos anestesiados

Ratos Jcl:SD machos (8 semanas de idade) foram mantidos em jejum durante cerca de 24 h e utilizados na experiência. Os compostos de ensaio foram dissolvidos numa solução de DMAA:PEG400=1:1 à dose de 1 mL/kg. Sob anestesia com uretano (1,2 g/kg, i.p.) foram inseridas cânulas a partir do duodeno e dos intestinos para o estômago, o esófago foi ligado e o estômago foi reperfundido com soro fisiológico (0,5 mL/min). O perfusato foi submetido a uma medição contínua de pH utilizando eléctrodos de vidro de tipo caudal vestigial (6961-15C e 2461<sup>a</sup>-15T, HORTBA). Foi continuamente administrado dicloridrato de histamina (8 mg/kg/h) durante 1 h ou mais por infusão intravenosa. Depois do pH ter estabilizado, o composto de ensaio foi administrado por via intravenosa. O pH do perfusato foi medido até 5 horas depois da administração do composto de ensaio. Os resultados são mostrados nas Fig. 1, 2 e 3.

Quadro 4

Nº Exemplo	Actividade inibidora de H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase (IC <sub>50</sub> , nM)	Valor de pKa (calculado)	Teor de ATP (% , 100 µM)	Actividade da Caspase-3/7 (% , 100 µM)
2	100	7,84	85,5	-1,1
4	140	7,79	84,5	-0,6
23	83	7,84	-	-
24	140	7,84	-	-

A partir dos resultados no Quadro 4 é evidente que o composto (I) da presente invenção tem uma actividade inibidora de  $H^+/K^+$ -ATPase superior e um valor de pKa baixo, bem como citotoxicidade extremamente baixa mesmo quando utilizado a uma concentração alta. Além disso, a partir dos resultados nas Fig. 1, 2 e 3 é evidente que o composto (I) tem uma duração de acção moderada.

#### APLICABILIDADE INDUSTRIAL

O composto (I) da presente invenção exibe um efeito inibidor da bomba de protões superior. Os inibidores convencionais da bomba de protões, tais como o omeprazole, lansoprazole são convertidos em formas activas no meio ácido das células parietais gástricas e formam uma ligação covalente com um resíduo de cisteína da  $H^+/K^+$ -ATPase, e inibem de modo irreversível a actividade enzimática. Pelo contrário, o composto (I) inibe a actividade da bomba de protões ( $H^+/K^+$ -ATPase) de um modo reversível e competitiva com  $K^+$ , e consequentemente suprime a secreção ácida. Por conseguinte, é por vezes designado como um bloqueador de ácido competitivo com potássio (P-CAB) ou um antagonista da bomba de ácido (APA). O composto (I) exibe rapidamente acção e apresenta a eficácia máxima a partir da administração inicial. Além disso, o seu metabolismo é menos influenciado pelo polimorfismo metabólico e a variação de eficácia entre doentes é pequena. Além disso, foi determinado que o composto (I) é concebido para ter uma estrutura química característica em que (i) o substituinte na posição 5 do anel de pirrole é um grupo 2-F-3-piridilo, (ii) o substituinte na posição 4 do anel de pirrole é um átomo de flúor, e (iii) a posição 1 do anel de pirrole é um grupo



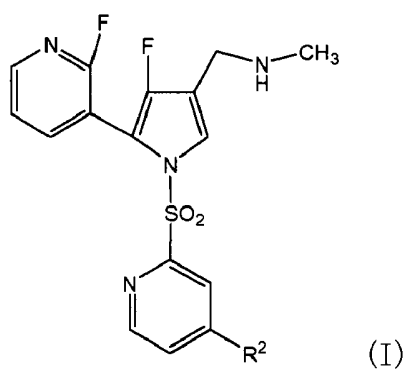
2-piridilsulfonilo possuindo pelo menos um substituinte como definido na reivindicação 1, e uma estrutura química desse tipo é favorável a uma actividade de inibição forte da bomba de prótons e diminui significativamente citotoxicidade. Além disso, é caracterizado por a substituição da posição 4 do anel de pirrole com um átomo de flúor no composto (I) baixar a basicidade (valor de pKa) da unidade de metilaminometilo devido a um efeito atractor de electrões do átomo de flúor, e diminuir o risco da expressão de toxicidade derivada de basicidade forte, e por a introdução de pelo menos um substituinte em A do composto (I) como definido na reivindicação 1 controlar a duração de acção de forma óptima. Assim, a presente invenção pode proporcionar um agente clinicamente útil para a profilaxia ou tratamento de úlcera péptica (e. g., úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera provocada por fármaco anti-inflamatório não esteróide, úlcera devido a stress pós-operatório, etc.), síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite erosiva, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cancro gástrico, linfoma MALT do estômago ou hiperacidez; ou um supressor do sangramento gastrointestinal superior devido a úlcera péptica, úlcera aguda de stress, gastrite hemorrágica ou stress invasivo. Uma vez que o composto (I) apresenta toxicidade baixa e é superior em termos de solubilidade em água, cinética *in vivo* e apresentação da eficácia, é útil como uma composição farmacêutica. Uma vez que o composto (I) é estável mesmo em condições ácidas, pode ser administrado por via oral como um comprimido convencional sem ser formulado numa preparação revestida entericamente. Isto tem uma consequência vantajosa de que a preparação (comprimido) pode ser tornada mais pequena e pode ser facilmente deglutida por doentes possuindo dificuldade de deglutição, particularmente os

idosos e as crianças. Além disso, uma vez que está isento do efeito de libertação prolongada proporcionado pelas preparações revestidas entericamente, o início da supressão da secreção de ácido gástrico é rápido e os sintomas, tal como a dor, podem ser aliviados rapidamente.

Lisboa, 2 de Julho de 2013

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula (I)



- em que  $R^2$  é um átomo de halogéneo, um grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo ou um grupo alcóxilo  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com halogéneo, ou um seu sal.
2. Composto da reivindicação 1, em que  $R^2$  é um grupo alquilo  $C_{1-6}$  ou um grupo alcóxilo  $C_{1-6}$ , ou um seu sal.
3. Composto da reivindicação 1, o qual é 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metilpiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina, ou um seu sal.
4. Composto da reivindicação 1, o qual é 1-{4-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-1-[(4-metoxipiridin-2-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina, ou um seu sal.
5. Composição farmacêutica compreendendo o composto da reivindicação 1 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6. Composição farmacêutica da reivindicação 5 para utilização na supressão de secreção ácida.
7. Composição farmacêutica da reivindicação 5, para utilização na profilaxia ou tratamento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), esôfago de Barrett, dispepsia funcional, cancro gástrico, linfoma MALT do estômago, ou úlcera provocada por fármaco anti-inflamatório não esteróide, hiperacidez gástrica ou úlcera devido a stress pós-operatório; ou para utilização na inibição do sangramento gastrointestinal superior devido a úlcera péptica, úlcera aguda de stress, gastrite hemorrágica ou stress invasivo.
8. Composto da reivindicação 1 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento ou prevenção de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), esôfago de Barrett, dispepsia funcional, cancro gástrico, linfoma MALT do estômago, ou úlcera provocada por fármaco anti-inflamatório não esteróide, hiperacidez gástrica ou úlcera devido a stress pós-operatório; ou para utilização para inibir o sangramento gastrointestinal superior devido a úlcera péptica, úlcera aguda de stress, gastrite hemorrágica ou stress invasivo.
9. Utilização do composto da reivindicação 1 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para a produção de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de úlcera

péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite, esofagite de refluxo, doença de refluxo gastroesofágico sintomática (GERD sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cancro gástrico, linfoma MALT do estômago, ou úlcera provocada por fármaco anti-inflamatório não esteróide, hiperacidez gástrica ou úlcera devido a stress pós-operatório; ou para a inibição do sangramento gastrointestinal superior devido a úlcera péptica, úlcera aguda de stress, gastrite hemorrágica ou stress invasivo.

Lisboa, 2 de Julho de 2013

FIG. 1

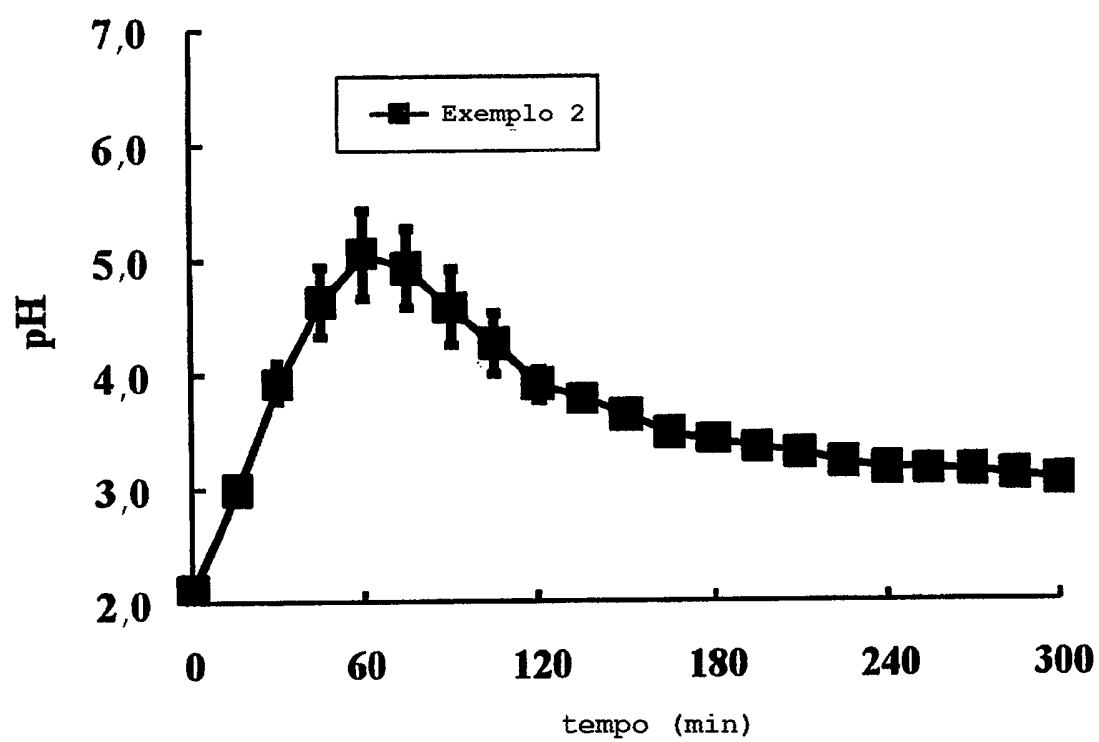


FIG. 2

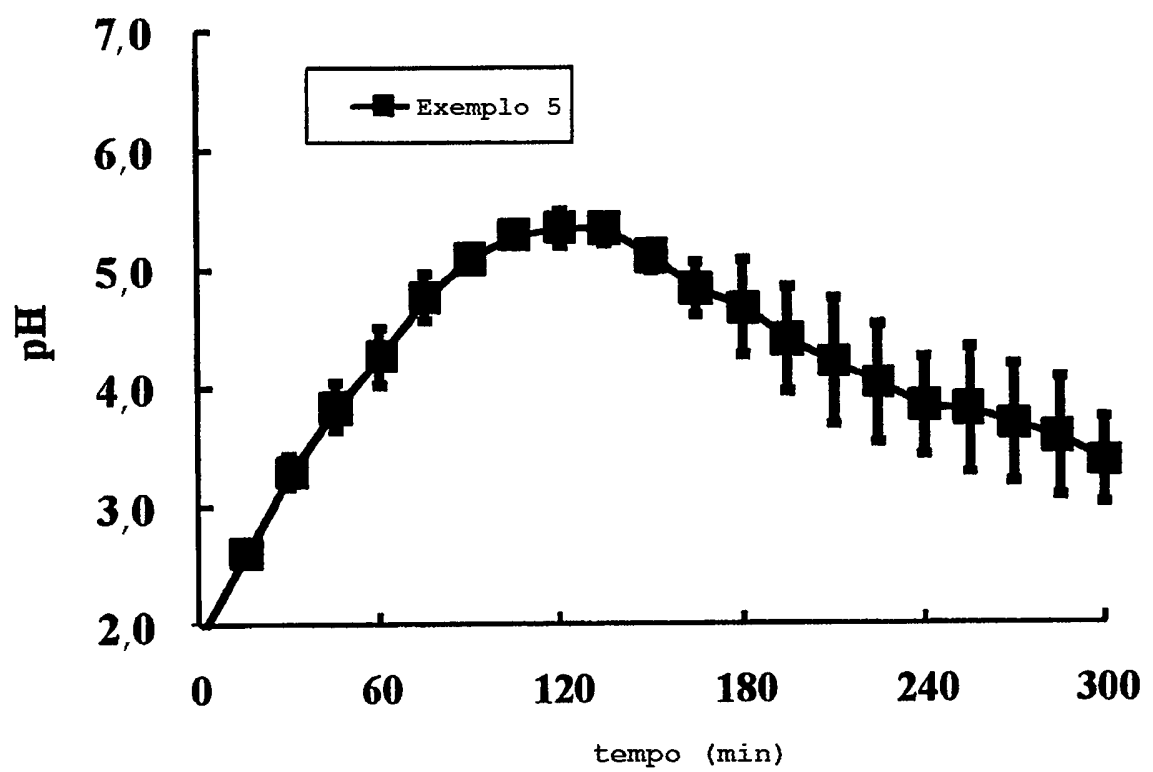


FIG. 3

