República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0920551-9 A2

(22) Data do Depósito: 07/10/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 11/08/2020

(54) Título: COMPOSTOS DE 1-FENILPIRROL

(51) Int. Cl.: C07D 207/335; A61K 31/405; A61P 9/12; A61P 9/10; A61P 13/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 08/10/2008 US 61/103,804.

(71) Depositante(es): EXELIXIS, INC.; DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

(72) Inventor(es): JOHN NUSS; MATTHEW WILLIAMS; RAJU MOHAN; RICHARD MARTIN; TIE-LIN WANG; HIROYUKI TSURUOKA; KAZUMASA AOKI; MASATOSHI HONZUMI; YUSUKE ASOH; KEIJI SAITO; TSUYOSHI HOMMA.

(86) Pedido PCT: PCT US2009059852 de 07/10/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/042626 de 15/04/2010

(85) Data da Fase Nacional: 08/04/2011

(57) Resumo: COMPOSTOS DE 1-FENILPIRROL A presente invenção refere-se a um composto para a prevenção e/ou o tratamento de doenças cardiovasculares, nefropatia, fibrose, aldosteronismo primário ou edema. O composto é da seguinte fórmula geral (I): em que R1 representa um grupo C1-C3 alquila; R2 representa um grupo hidroxi-C1-C4 alquila e similares; R3 representa um grupo halogênio, um grupo halogeno-C1-C3 alquila e similares; R4 representa um átomo de hidrogênio, um grupo halogênio e similares; R5 representa um grupo sulfamoíla ou um grupo C1-C3 alquilsulfonila; R6 representa um átomo de hidrogênio, um grupo halogênio e similares] ou um N-óxido, atropisômero do anterior, ou um sal farmaceuticamente aceitável do anterior.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE 1-FENILPIRROL".**

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Referência Cruzada a Pedidos Relacionados

A presente invenção refere-se ao benefício da data de depósito do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 61/103,804, depositado em 8 de outubro, 2008, que é, por meio deste, incorporado por referência integralmente.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos 1-fenilpirrol, a atropisômeros dos mesmos, e a tais compostos como fármacos preventivos ou terapêuticos e seus usos para a prevenção ou tratamento de hipertensão, angina pectoris, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, incluindo nefropatia diabética, arteriosclerose, infarto cerebral, fibrose, aldosteronismo primário e edema, os compostos tendo atividade antagonista de receptor de mineralcorticoide excepcional.

Sumário da Técnica Relacionada

O receptor de mineralcorticoide (MR) (receptor de aldosterona) é conhecido por desempenhar um papel importante no controle de equilíbrio de eletrólitos no corpo e pressão sanguínea (por exemplo, Advances in Physiology Education, 26(1) : 8-20 (2002), e o antagonista receptor de mineralocorticoides, tal como espironolactona e eplerenona tendo uma estrutura esteroide, é conhecido por ser útil para tratar hipertensão e insuficiência cardíaca (por exemplo, Clinical Science and molecular medicine. 3(Supl), 329s-332s (1976); eClinical Science and molecular medicine. 45(Supl 1), 219s-224s (1973)).

A hipertensão não é só a causa primária do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, cardíacas e renais, mas um fator de risco para a progressão destas doenças iniciadas por outros mecanismos, como arteriosclerose, doença cardiovascular, doença cardíaca isquêmica, diabetes, nefropatia diabética, glomerulonefrite crônica e doença do rim policístico (J. Am. Soc. Nephrol., 14 :2395-2401 (2003)).

Em insuficiência renal, como no caso de insuficiência cardíaca crônica, uma série de experiências clínicas estabeleceu que a interrupção da cascata de RAAS com inibidores de ACE é benéfica na limitação de doença renal (Am. J. Kid. Dis., 37 (4): 677-688 (2001). Outros estudos também estabeleceram que antagonistas de aldoesterona podem atenuar danos proteinuriais e renais tipicamente observados em doença renal progressive e oferecer mais benefícios terapêuticos em comparação com inibidores de ACE sozinhos (Hypertension., 31 :451-458 (1998)).

No entanto, espironolactona tem seletividade baixa para MR, e efeitos colaterais como irregularidade menstrual em mulheres e ginecomastia em homens são reportados (por exemplo, Circulation, 107, 2512-2518 (2003). Em contrapartida, uma vez que eplerenona tem efeito relativamente fraco contra MR (por exemplo, Nature Reviews, 2, 177-178 (2003)) e assim induz a hipercalemia, não é adequada para pacientes com insuficiência renal.

Aqui, como um antagonista receptor de mineralcorticoides com um esqueleto não esteroidal, derivados de pirrol descritos no panfleto da Publicação Internacional Nº WO 2006/012642 foram conhecidos; no entanto, atropisômeros de um composto representado pela formula geral (I) da presente invenção não foram conhecidos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Como resultado da condução de estudos amplos sobre vários compostos 1-fenilpirrol com a intenção de desenvolver um fármaco preventivo ou um fármaco terapêutico superior para doença cardiovascular, os presentes inventores descobriram que há atropisômeros do composto representados pela fórmula geral (I), e que um deles, especificamente, é extremamente eficaz na sustentação da ação antagonista de receptores de mineralcorticoides (ambos *in vitro* e *in vivo*) e eficácia de fármacos. Além disso, foi descoberto que o mesmo tem boa solubilidade, absorbilidade oral, concentração sanguínea, estabilidade e segurança metabólicas e similares, e é útil como um medicamento, de preferência como um fármaco preventivo ou como um fármaco terapêutico (especialmente como um fármaco terapêutico)

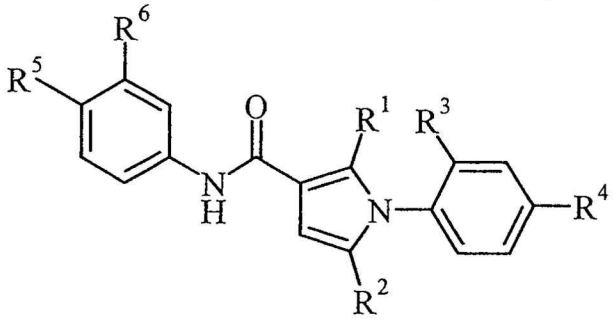
para doenças como hipertensão, angina pectoris, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, incluindo nefropatia diabética, arteriosclerose, infarto cerebral, fibrose, aldoesteronismo primário, doença cardíaca ou edema, mais peferencialmente para insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, incluindo nefropatia diabética, hipertensão e similares, especificamente, de preferência, para hipertensão, e especificamente, de preferência, para nefropatia diabética, concluindo assim a invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece compostos respresentados pela fórmula geral (I) (incluindo um atropisômero da mesma), pela composição farmacêtucia que a compreende (por exemplo, e um medicamento como um fármaco preventivo ou terapêutico (especialmente um fármaco terapêutico)), e seus usos para a prevenção ou tratamento de hipertensão, angina pectoris, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, incluindo nefropatia diabética, arteriosclerose, infarto cerebral, fibrose, aldoteronismo primário ou doença cardíaca (mais peferencialmente para insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, incluindo nefropatia diabética e hipertensão; especificamente de preferência para hipertensão). Os compostos da invenção têm excelente atividade antagonista de receptor de mineralcorticoides. Os compostos/composições preferenciais compreendem o atropisômero do composto da invenção tendo atividade antagonista de receptor de mineralcorticoides superior em comparação ao(s) outro(s) atropisômero(s) daquela estrutura.

A presente invenção compreende,

(1): um composto representado pela seguinte fórmula geral (I):



(I)

um N-óxido do mesmo; diastereômero, composto enriquecido

em um diastereômero, ou racemato do mesmo; um atropisômero, composto enriquecido em um atropisômero, ou uma mistura igual de atropisômeros; ou um sal farmaceuticamente aceitável do precedente, em que,

R^1 representa um grupo C1-C3 alquila;

R^2 representa um grupo hidróxi-C1-C4 alquila, um grupo fluoro-C1-C4 alquila, um grupo carbamoil-C1-C2 alquila, um grupo N-mono(C1-C3 alquil)carbamoil-C1-C2 alquila ou um grupo N,N-di(C1-C3 alquil)carbamoil-C1-C2 alquila;

R^3 representa um grupo halogênio, um grupo C1-C3 alquila, um grupo C1-C3 alcóxi, um grupo halogeno-C1-C3 alquila, um grupo halogeno-C1-C3 alcóxi, um grupo 4-halogenofenila ou um grupo 4-halogenofenóxi;

R^4 representa um átomo de hidrogênio, um grupo halogênio ou um grupo C1-C3 alquila;

R^5 representa um grupo sulfamoíla ou um grupo C1-C3 alquilsulfonila;

R^6 representa um átomo de hidrogênio, um grupo halogênio, um grupo C1-C3 alquila ou um grupo C1-C3 alcóxi,

ou atropisômeros dos mesmos.

Além disso, a presente invenção compreende,

(2): o composto de acordo com o disposto anteriormente (1), em que R^1 é um grupo metila ou um grupo etila;

(3): o composto de acordo com o disposto anteriormente (1), em que R^1 é um grupo metila;

(4): o composto de acordo com qualquer um dos dispostos anteriormente (1) até (3), em que R^2 é um grupo 2-hidroxietila, um grupo 2-hidroxipropila, um grupo 2-fluoropropila ou um grupo 2-fluoroetila;

(5): o composto de acordo com qualquer um dos dispostos anteriormente (1) até (3), em que R^2 é um grupo 2-hidroxipropila;

(6): o composto de acordo com qualquer um dos dispostos anteriormente (1) até (5), em que R^3 é um grupo metila, um átomo de cloro, um grupo halogenometila ou um grupo halogenometóxi;

(7): o composto de acordo com qualquer um dos dispostos ante-

riormente (1) até (5), em que R^3 é um grupo metila, um átomo de cloro, um grupo difluorometila, um grupo trifluorometila, um grupo difluorometóxi ou um grupo trifluorometóxi;

(8): o composto de acordo com qualquer um dos dispostos anteriormente (1) até (5), em que R^3 é um grupo trifluorometila, um grupo difluorometóxi ou um grupo trifluorometóxi;

(9): o composto de acordo com qualquer um dos dispostos anteriormente (1) até (8), em que R^4 é um grupo halogênio;

(10): o composto de acordo com qualquer um dos dispostos anteriormente (1) até (8), em que R^4 é um átomo de flúor;

(11): o composto de acordo com qualquer um dos dispostos anteriormente (1) até (10), em que R^5 é um grupo sulfamoíla ou um grupo metilsulfonila;

(12): o composto de acordo com qualquer um dos dispostos acima (1) até (10), em que R^5 é um grupo metilsulfonila;

(13): o composto de acordo com qualquer um dos dispostos anteriormente (1) até (12), em que R^6 é um átomo de hidrogênio, um átomo de cloro ou um grupo metila; e

(14): o composto de acordo com qualquer um dos dispostos anteriormente (1) até (12), em que R^6 é um átomo de hidrogênio.

Além disso, a presente invenção compreende

(15) os seguintes compostos:

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-il-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-il-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-il-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-il-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-il-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(aminossulfonil)-3-metilfenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-il-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(difluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-il-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(aminossulfonil)-3-clorofenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropilapropil]-2-metil-il-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-(trifluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(2-fluoroetil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

5-(2-fluoroetil)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-

(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-5-(2-fluoroetil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(difluorometóxi)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

e1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-óxidos dos mesmos; diastereômeros, racematos e compostos enriquecidos em um diastereômero dos mesmos; atropisômeros, misturas iguais de atropisômeros e compostos enriquecidos em um atropisômero dos mesmos; e sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um do disposto anteriormente.

Além disso, a presente invenção compreende

(16) os seguintes compostos:

1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(difluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-(trifluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

e 1-(2,4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

e N-óxidos; diastereômeros, racematos, e compostos enriquecidos em um diastereômero, e racematos dos mesmos; atropisômeros, compostos enriquecidos em um atropisômero, e misturas iguais de atropisômeros dos mesmos; e sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um dentre os precedentes.

Além disso, a presente invenção compreende

(17): os atropisômeros do composto de acordo com qualquer um dentre os precedentes (1) até (16) tendo uma atividade antagonista de receptor de mineralcorticoides maior do que o outro atropisômero do composto.

Além disso, a presente invenção compreende

(18): um medicamento que compreende o composto de acordo com qualquer um dentre os precedentes (1) até (17) como um ingrediente ativo;

(19): um fármaco preventivo ou um fármaco terapêutico para uma doença cardiovascular, que compreende o composto de acordo com qualquer um dentre os precedentes (1) até (17) como um ingrediente ativo;

(20): um fármaco preventivo ou um fármaco terapêutico para hipertensão, angina pectoris, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, incluindo nefropatia diabética, arteriosclerose, infarto cerebral, fibrose, aldoteronismo primário ou edema, compreendendo o composto de acordo com qualquer um dentre os precedentes (1) até (17) como um ingrediente ativo;

(21): um fármaco preventivo ou um fármaco terapêutico para nefropatia, compreendendo o composto de acordo com qualquer um dentre os precedentes (1) até (17) como um ingrediente ativo;

(22): um fármaco preventivo ou um fármaco terapêutico para hipertensão, compreendendo o composto de acordo com qualquer um dentre os precedentes (1) até (17) como um ingrediente ativo; e

(23): um fármaco preventivo ou um fármaco terapêutico para ne-

fropatia diabética, compreendendo o atropisômero de acordo com qualquer um dentre os precedentes (1) até (17) como um ingredient ativo.

Além disso, a presente invenção compreende

(24): uma composição farmacêutica que compreende o composto de acordo com qualquer um dentre os precedentes (1) até (17) e um veículo farmacologicamente/farmaceuticamente aceitável.

Devido a um dos atropisômeros dos compostos 1-fenilpirrol da presente invenção mostrar atividade antagonista de receptor de mineralcorticoides mais forte do que o outro, ele é útil como um fármaco preventivo ou um fármaco terapêutico (especialmente como um fármaco terapêutico) para doenças como hipertensão, angina pectoris, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, incluindo nefropatia diabética, arteriosclerose, infarto cerebral, fibrose, aldosteronismo primário, doença cardíaca ou edema, mais preferencialmente para insuficiência cardíaca congestive, nefropatia, incluindo nefropatia diabética, hipertensão e similares, especificamente, de preferência, para hipertensão e especificamente, de preferência, nefroátia diabética.

Os atropisômeros do composto representado pela fórmula geral (I) da presente invenção têm excelente atividade antagonista de receptor de mineralcorticoides, mostram alta absorbilidade oral, níveis de concentração de plasma e meia-vida longa no sangue e têm excelentes propriedades farmacológicas. Além disso, os atropisômeros do composto representado pela fórmula geral (I) da presente invenção têm propriedades farmacocinéticas internas superiores, como distribuição corporal, retenção no sangue e similares, e baixa toxicidade em órgãos como rim e fígado. Além disso, os atropisômeros do composto representado pela fórmula geral (I) da presente invenção são extremamente estáveis; por exemplo, nenhuma racemização foi observada após deixá-los em metanol em temperatura ambiente por 7 dias, e em tampão de acetonitrila-f de ácido ftálico a 60°C por 4 horas.

Portanto, os atropisômeros do composto representado pela fórmula geral (I) da presente invenção são, por exemplo, úteis como um medicamento, especificamente como um medicamento para prevenir ou tratar

várias doenças cardiovasculares (preferencialmente hipertensão, pectoris angina, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, incluindo nefropatia diabética, arteriosclerose, infarto cerebral, fibrose, aldosteronismo primário, doença cardíaca ou edema).

Definições

(1) Um "grupo halogênio" é um grupo flúor, um grupo cloro ou um grupo bromo, e, de preferência, um grupo flúor ou um grupo cloro.

(2) Um "grupo C1-C4 alquila" é um grupo alquila linear ou ramificado tendo de 1 a 4 átomos de carbon como um grupo metila, um grupo etila, um grupo n-propila, um grupo isopropila, um grupo n-butila, um grupo isobutila e um grupo terc-butila, de preferência um grupo metila e um grupo etila, e especificamente, de preferência, um grupo metila.

(3) Um "grupo C1-C3 alcxói" é um grupo C1-C3 alquilcóxi estruturado a partir do "grupo C1-C3 alquila", e representa, por exemplo, um grupo alcóxi linear ou ramificado tendo de 1 a 3 átomos de carbono como um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo n-propóxi e um grupo isopropóxi, e, de preferência, representa um grupo metóxi.

(4) Um "grupo hidróxi C1-C4 alquila" é um grupo em que o "grupo C1-C4 alquila" supramencionado é substituído por um grupo hidróxi, incluindo, por exemplo, um grupo 2-hidroxietila, um grupo 2-hidróxi-1-metiletila, um grupo 2-hidroxipropila, um grupo 3-hidroxipropila e um grupo 3-hidroxibutila, de preferência um grupo 2-hidroxietila e um grupo 2-hidroxipropila, e mais preferencialmente um grupo 2-hidroxipropila.

(5) Um "grupo halogeno-C1-C3 alquila" é um grupo em que o "grupo C1-C3 alquila" supramencionado é substituído por 1 a 5 do mesmo ou de diferentes grupos halogênio, incluindo, por exemplo, um grupo fluormetila, um grupo difluorometila, um grupo trifluorometila, um grupo clorodifluorometila, um grupo 2-fluoroetila, um grupo 2-fluoro-1-metiletila, um grupo 2,2,2-trifluoroetila, um grupo pentafluoroetila e um grupo 3-fluoropropila, de preferência um grupo difluorometila, um grupo trifluorometila, um grupo 2-fluoroetila, um grupo 2-fluoropropila e um grupo 2-fluoro-1-metiletila e similares.

(6) Um "grupo halogeno-C1-C3 alcóxi" é um grupo em que o "grupo C1-C3 alcóxi" supramencinado é substituído por 1 a 5 do mesmo ou de diferentes grupos halogênios, incluindo, por exemplo, um grupo fluormetóxi, um grupo difluorometóxi, um grupo trifluorometóxi, um grupo 2-fluoroetóxi, um grupo 1,1-difluoroetóxi, um grupo pentafluoroetxói e um grupo 3-fluoropropóxi, de preferência um grupo difluorometóxi, um grupo trifluorometóxi e similares.

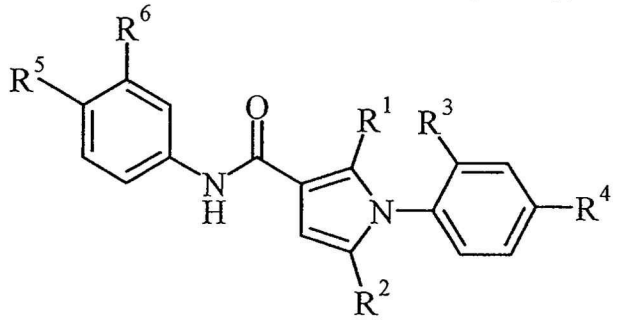
(7) Um "grupo carbamoil-C1-C2 alquila" é um grupo em que um grupo metila ou um grupo etila é substituído por um grupo carbamoíla, incluindo, por exemplo, um grupo carbamoilmetila, um grupo 2-carbamoiletila e um grupo 1-carbamoiletila, de preferência, um grupo carbamoilmetila.

(8) Um "grupo N-mono(C1-C3 alquil)carbamoíla-C1-C2" é um grupo em que o átomo de nitrogênio do grupo carbamoíla do "grupo carbamoil-C1-C2 alquila" supramencionado é substituído por um grupo C1-C3 alquila, incluindo, por exemplo, um grupo (N-metilcarbamoil)metila e um grupo (N-etilcarbamoil)metila.

(9) Um "grupo N,N-di(C1-C3 alquil)carbamoil-C1-C2 alquila" é um grupo em que o átomo de nitrogênio do grupo carbamoíla do "grupo carbamoil-C1-C2 alquila" supramencionado é substituído por dois do mesmo ou de diferentes grupos C1-C3 alquila, incluindo, por exemplo, um grupo (N,N-dimetilcarbamoil)metila e um grupo(N-etil-N-metilcarbamoil)metila.

Posteriormente, a presente invenção será explicada em mais detalhes.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 na fórmula geral (I) serão explicados.



(I)

R^1 na fórmula geral (I) representa:

(a) C1-C3 alquila;

(b) metila ou etila; ou

(c) metila.

R^2 na fórmula geral(I) representa:

(a) hidróxi-C1-C4 alquila, fluoro-C1-C4 alquila, carbamoil-C1-C2 alquila, N-mono(C1-C3 alquil)carbamoil-C1-C2 alquila ou N,N-di(C1-C3 alquil)carbamoil-C1-C2 alquila;

(b) grupo hidróxi-C1-C4 alquila ou fluoro-C1-C4 alquila;

(c) 2-hidroxietila ou 2-hidroxipropila;

(d) 2-hidroxipropila; ou

(e) 2-fluoroetila ou 2-fluoropropila.

R^3 na fórmula geral (I) representa:

(a) halogênio, C1-C3 alquila, C1-C3 alcóxi, halogeno-C1-C3 alquila, halogeno-C1-C3 alcóxi, halogeno-C1-C3 alquila, halogeno-C1-C3 alcóxi, 4-halogenofenila, ou 4-halogenofenóxi;

(b) como o grupo halogênio, um grupo cloro é preferencial; como o grupo C1-C3 alquila, um grupo metila é preferencial; como o grupo C1-C3 alcóxi, um grupo metxói é preferencial; como o grupo halogênio-C1-C3 alquila, grupos difluorometila e trifluorometila são preferenciais; como o grupo halogênio-C1-C3 alcóxi, grupos difluorometóxi e trifluorometóxi são preferenciais; como os grupos 4-halogenofenila group, 4-fluorofenila e 4-clorofenila são preferenciais; ou/e como o grupo 4-halogenofenóxi, um grupo 4-fluorofenóxi é preferencial;

(c) cloro, metila, difluorometila, trifluorometila, difluorometóxi, ou trifluorometóxi; ou

(d) difluorometila, trifluorometila, difluorometóxi, ou trifluorometóxi.

R^4 na fórmula geral (I) representa:

(a) hidrogênio, halogênio, ou C1-C3 alquila;

(b) halogênio; ou

(c) flúor.

R^5 na fórmula geral (I) representa:

(a) sulfamoíla ou C1-C3 alquil sulfonila;

(b) sulfamoíla ou metilsulfonila; ou

(c) metilsulfonila.

R^6 na fórmula geral (I) representa:

(a) hidrogênio, halogênio, C1-C3 alquila, ou C1-C3 alcóxi;

(b) hidrogênio, cloro, ou metila; ou

(c) um átomo de hidrogênio.

Todas as combinações de definições de cada um dos substituintes anteriores são contempladas.

Os compostos preferenciais representados pela fórmula geral (I) incluem (a) misturas racêmicas, diastereômeros e compostos enriquecidos em um diastereômero, (b) atropisômeros, misturas iguais de atropisômeros e compostos enriquecidos em um atropisômero (preferencialmente o atropisômero tendo atividade antagonista de receptor de mineralcorticoides mais forte do que o outro atropisômero), e (c) sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um dos precedentes, dentre o seguinte:

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(aminossulfonil)-3-metilfenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(difluorometoóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(aminossulfonil)-3-clorofenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-(trifluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-

N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(2-fluoroetil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

5-(2-fluoroetil)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-5-(2-fluoroetil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(difluorometóxi)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

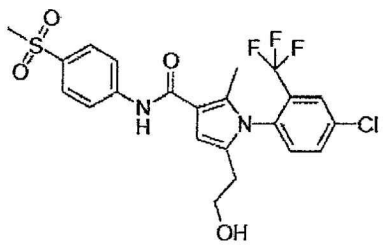
1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-

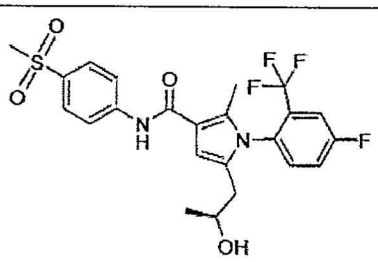
metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

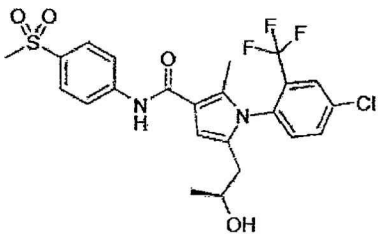
um N-óxido do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos precedentes.

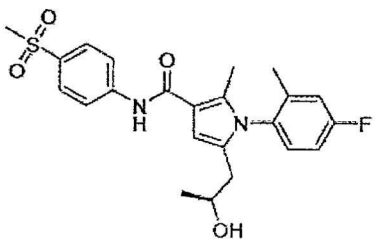
Compostos preferenciais representados pela fórmula geral (I) incluem (a) misturas racêmicas, diastereômeros e compostos enriquecidos em um diastereômero, (b) atropisômeros, misturas iguais de atropisômeros e compostos enriquecidos em um atropisômero (de preferência o atropisômero tendo atividade antagonista de receptor de mineralcorticoides mais forte do que o outro atropisômero), e (c) sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um dos precedentes, dentre o seguinte (Tabela 1):

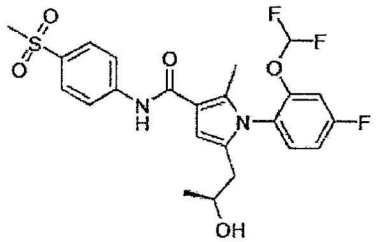
(Tabela 1)

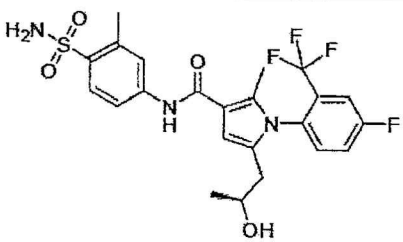


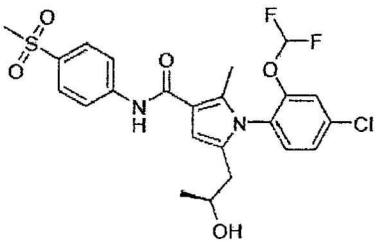


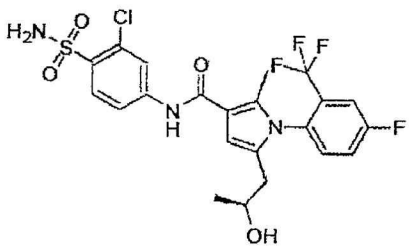




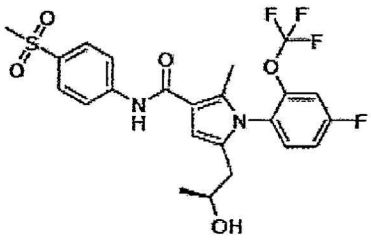
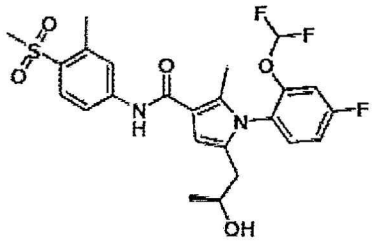
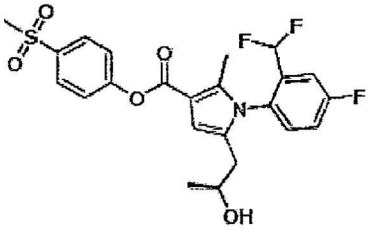
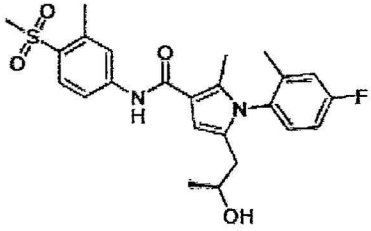
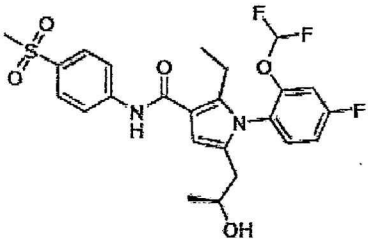
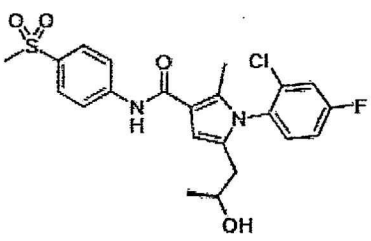
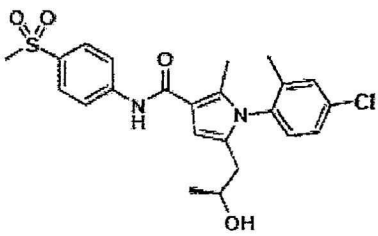
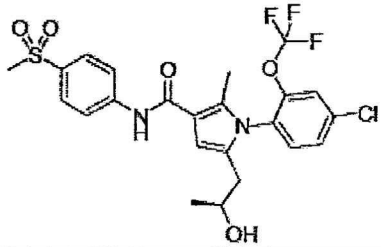
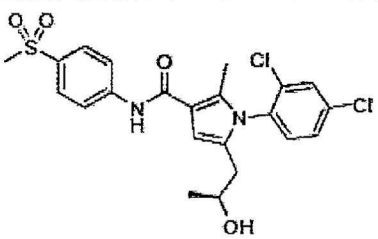
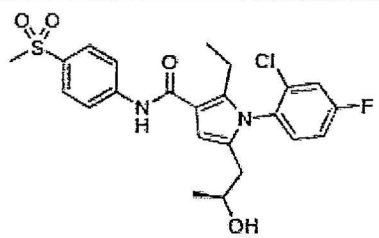




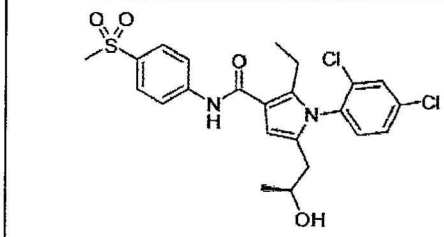
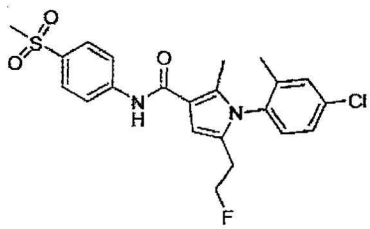
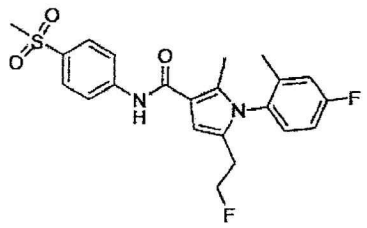
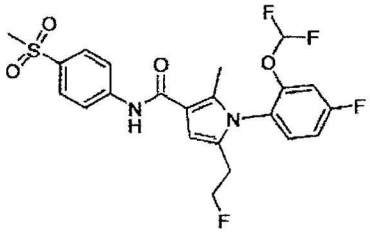
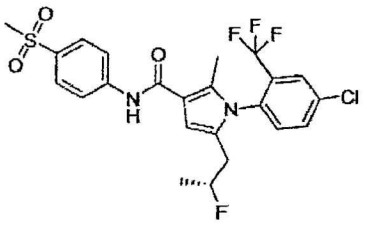
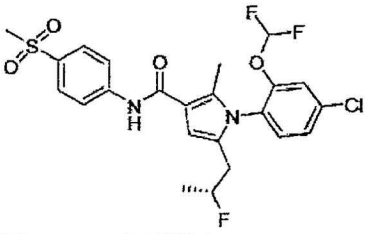
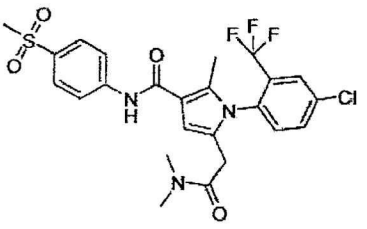




(Tabela 1)

(Tabela 1)

um N-óxido do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos precedentes.

Compostos preferenciais representados pela fórmula geral (I) incluem (a) misturas racêmicas, diastereômeros e compostos enriquecidos em um diastereômero, (b) atropisômeros, misturas iguais de atropisômeros e compostos enriquecidos em um atropisômero (de preferência o atropisômero tendo atividade antagonista de receptor de mineralcorticoides mais forte do que o outro atropisômero), e (c) sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um dos precedentes, dentre o seguinte dos compostos a seguir:

1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(difluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-(trifluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

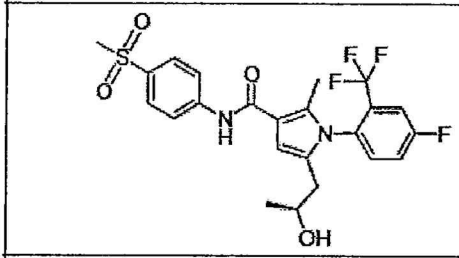
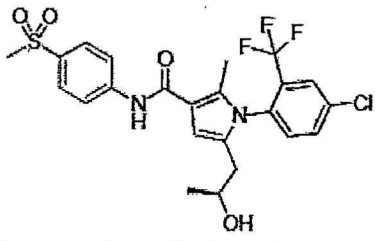
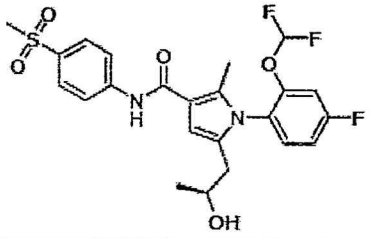
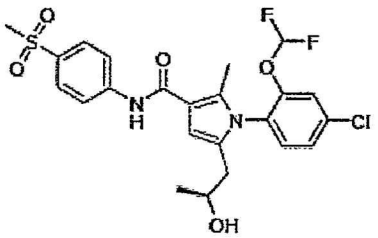
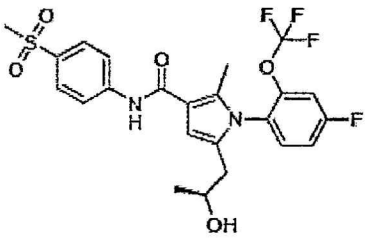
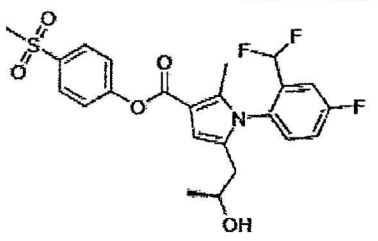
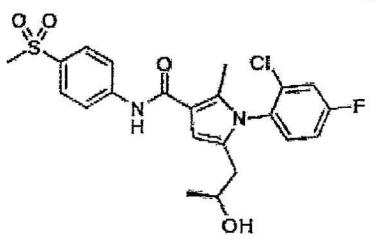
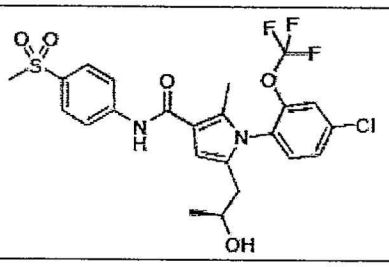
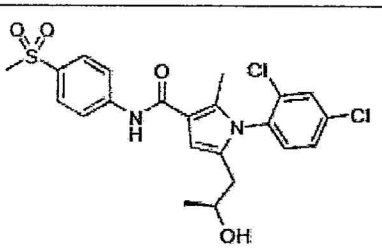
1-[4-cloro-2-(trifluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

um N-óxido do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos precedentes.

Compostos preferenciais representados pela fórmula geral (I) incluem (a) misturas racêmicas, diastereômeros e compostos enriquecidos em um diastereômero, (b) atropisômeros, misturas iguais de atropisômeros e compostos enriquecidos em um atropisômero (de preferência o atropisômero tendo atividade antagonista de receptor de mineralcorticoides mais forte do que o outro atropisômero), e (c) sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um dos precedentes, dentre o seguinte (Tabela 2):

(Tabela 2)

um N-óxido do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos precedentes.

Aqui, "insuficiência cardíaca congestiva" no presente relatório descritivo inclui "insuficiência cardíaca crônica" e "CHF (insuficiência cardíaca crônica)".

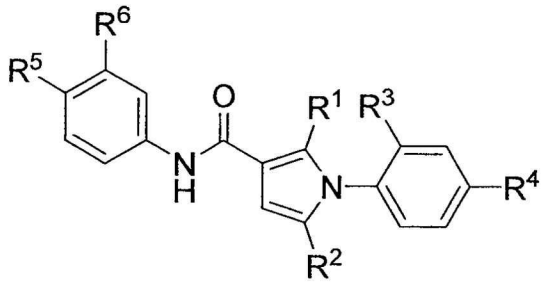
Exemplos específicos de "fibrose" no presente relatório descritivo incluem fibrose endocardial, fibrose vascular, fibrose dos rins e fibrose hepática.

"Doença cardíaca" no relatório descritivo significa doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca, disfunção sistólica cardíaca, disfunção por dilatação cardíaca, necrose miocardial, congestão venosa pulmonar, fibrilação atrial, infarto miocardial, fibrose miocardial e insuficiência cardíaca crônica.

"Doença renal" ou "doença dos rins" ou "nefropatia" no presente relatório descritivo inclui nefropatia diabética, glomerulonefrite crônica, rim policístico, nefropatia não diabética e doença renal crônica.

A seguir, será explicado o processo de produção para o composto representado pela fórmula (I) da presente invenção.

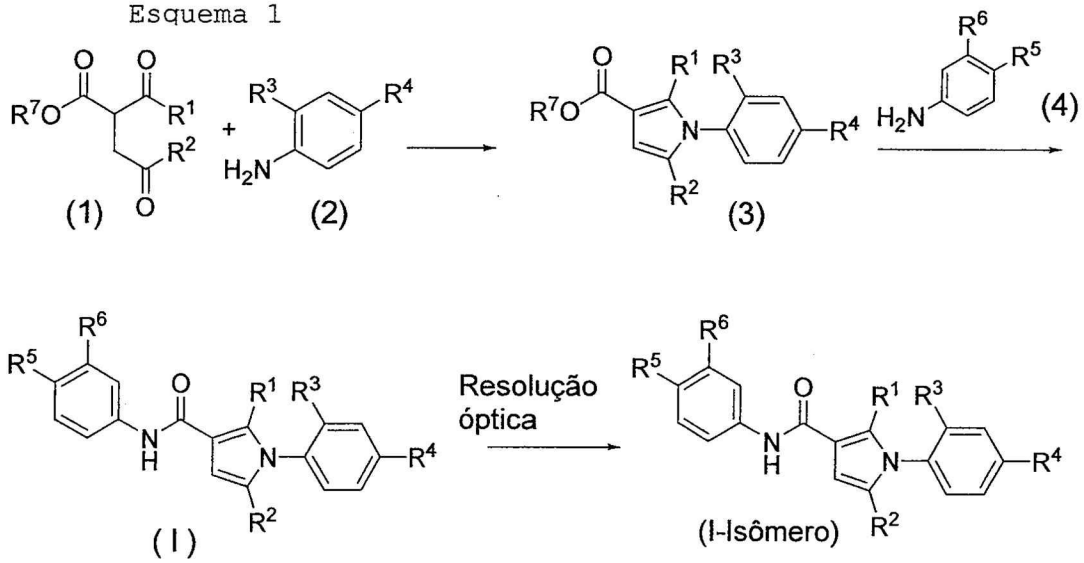
O composto da fórmula (I) da presente invenção pode ser produzido pelo método mostrado a seguir [Esquema 1].



(I)

O composto da fórmula (I) pode ser produzido através da preparação de um derivado de éster de ácido pirrol carboxílico (3) por uma reação de ciclização de um derivado de dicetona (1) e um derivado de anilina ou um sal do mesmo, seguida da condensação do derivado de éster de ácido pirrol carboxílico (3) com um derivado de anilina (4). Durante tal produção, em um caso em que o composto tem isômeros decorrentes de um átomo asimétrico, a assimetria axial e similares, (I-isômero), que é um isômero único, podem ser obtidos através da realização de uma resolução óptica, conforme necessário.

Esquema 1

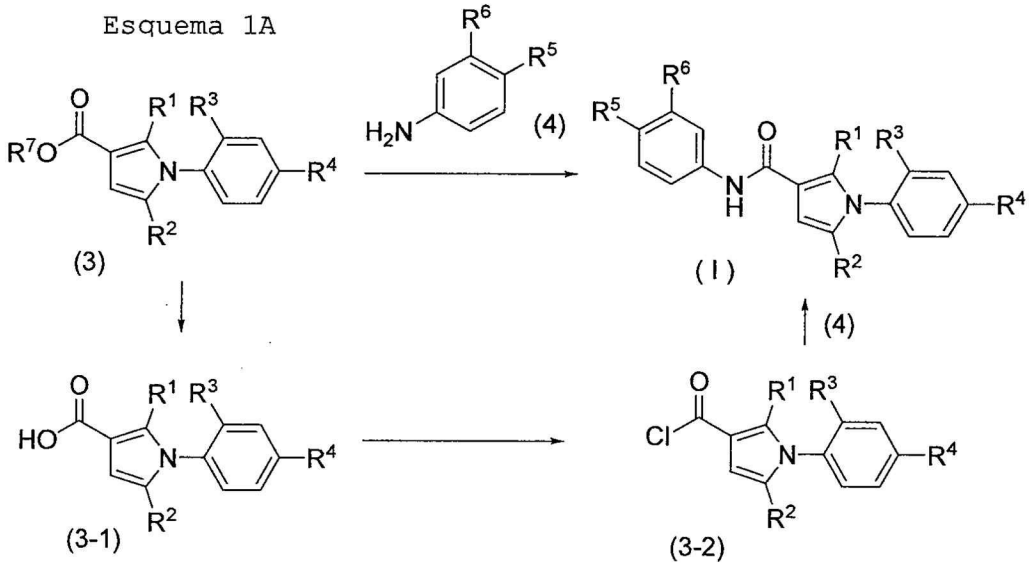


(Aqui, R^7 representa um grupo C1-C4 alquila ou um grupo arila; e R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 representam o mesmo conforme descrito acima.)

Na reação de ciclização do derivado de dicetona (1) e do derivado de anilina (2) ou um sal do mesmo, pode ser usado um método de ciclização realizado sob uma condição acídica tal como a descrita em um documento de patente (WO 2006/012642). Como um catalisador ácido, ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, bissulfato de sódio e similares, e ácidos orgânicos como ácido acético, ácido tosílico e ácido canforsulfônico podem ser usados. Além disso, ácidos de Lewis como triflato de escândio (III) e cloreto de estanho (II) que são descritos no método de Chen, J. et al [Tetrahedron Lett., 47, 5358-5387 (2006)] também podem ser usados. De preferência, são usados ácido acético, ácido tosílico ou triflato de escândio (III). Com relação ao solvente de reação, a reação também pode ser realizada na ausência de um solvente, enquanto solventes de hidrocarbonetos de halogênio como cloreto de metileno, solventes hidrocarbonetos como tolueno, solventes de éter como tetra-hidrofurano ou solventes polares como N,N-dimetilformamida e similares podem ser usados. De preferência, é realizada na ausência de um solvente ou em toluene e similares. A temperatura

de reação fica na faixa de 0°C ao ponto de ebulição, de preferência temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente. O tempo de reação geralmente fica entre cerca de 0,5 a cerca de 24 horas.

Esquema 1A



(Aqui, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 e R^7 representam o mesmo que o descrito acima.)

Na produção do composto da fórmula (I), o método descrito no Documento de Patente (WO 2006/012642) pode ser usado como a reação de formação da amida do derivado de éster de ácido pirrolcarboxílico (3) com o derivado de anilina (4).

Ou seja, ao produzir o composto da fórmula (I) diretamente por uma reação de troca de éster-amida a partir do derivado de éster de ácido pirrolcarboxílico (3) e do derivado de anilina (4) como no [Esquema 1A], trialquil alumínio, n-butil lítio, t-butóxido de potássio e similares podem ser usados como reagente, e trimetil alumínio pode ser mencionado, de preferência. Como um solvente para reação, solventes de hidrocarboneto como tolueno, benzeno e hexano, solventes de éter como tetra-hidrofurano, ou solventes polares como N,N-dimetilformamida e similares podem ser usados. De preferência, tolueno e tetra-hidrofurano podem ser mencionados. A temperatura de reação fica na faixa de 0°C ao ponto de ebulição do solvente, de preferência na faixa de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente. O tempo de reação geralmente é de cerca de 0,5 a cerca de 24 horas.

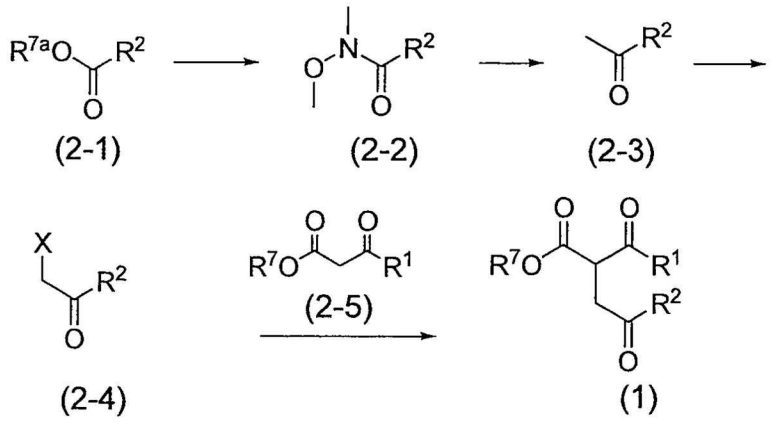
Além disso, o composto da fórmula (I) pode ser produzido através da conversão de ácido pirrolcarboxílico (3-1), que é obtido a partir de tratamento de hidrólise alcalina do derivado de éster de ácido pirrolcarboxílico (3), em um cloreto de ácido (3-2), seguida da realização de uma reação de condensação do cloreto de ácido (3-2) com a anilina (4). Como método para conversão de ácido pirrolcarboxílico (3-1) em cloreto de ácido (3-2), um processo de produção conhecido pode ser usado. Como agente de condensação, o descrito no documento de patente (WO 2006/012642) pode ser usado. Como solvente para a reação de condensação, solventes de hidrocarbonetos de halogênio como cloreto de metileno, solventes de hidrocarboneto como tolueno, e solventes de éter como tetra-hidrofurano são preferenciais. Como a temperatura de reação fica na faixa de -20°C até o ponto de ebulição do solvente, e fica, de preferência, na faixa de temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente. Na reação de condensação, as bases orgânicas como trietilamina podem ser usadas. O tempo de reação geralmente fica entre cerca de 2 a cerca de 24 horas.

O composto da fórmula (I) tem dois atropisômeros decorrentes de assimetria axial que surge a partir da restrição da rotação da ligação entre o grupo fenila tendo um grupo R^3 como um substituinte e o anel de pirrol substituído, devido ao impedimento estérico. Com relação a um método para resolução óptica dos atropisômeros, pode ser conduzida resolução direta por cromatografia líquida de alto desempenho usando uma coluna quiral. Como coluna quiral, pode ser mencionada, por exemplo, CHIRALPAK AD-H, AS-H, CHIRALCEL OJ-RH (DAICEL), etc.

Posteriormente, um processo de produção para um derivado de dicetona(1), um derivado de anilina (2), e um derivado de éster de ácido pirrol carboxílico (3) e seus intermediários, que são os compostos usados no [Esquema 1], serão descritos.

A dicetona (1) usada no [Esquema 1] pode ser produzida através do método a seguir.

[Esquema 2]

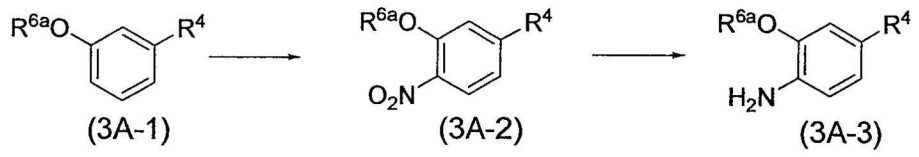


(Aqui, R^7 e R^{7a} são os mesmos ou diferentes um do outro, e representam um grupo C1-C4 alquila ou um grupo arila; X representa um grupo halogênio; R^1 e R^2 representam o mesmo que descrito acima.)

Dicetona (1) pode ser produzida a partir de um éster (2-1), preparando um N-metoxiamida (2-2) pelo método de Weinreb et. al [Tetrahedron Lett., 22, 3815 (1981), J., Am. Chem. Soc., 112, 2998 (1990), J. Org. Chem., 56, 2911 (1991)], seguido de reação com reagente de Grignard, alquil lítio e similares para fornecer uma metilcetona (2-3), seguida de preparação de uma halogenometilcetona (2-4) por um agente de halogenação, e realização de uma reação de alquilação da halogenometilcetona (2-4) e um β-cetoéster (2-5). Como agente de halogenação, N-bromossuccinimida, N-clorossuccinimida, bromo, cloro e similares podem ser usados, e bromo é preferencial. Como solvente de reação para a reação de alquilação supramencionada, solventes de álcool como etanol e metanol, solventes de éter como tetra-hidrofurano ou solventes polares como N,N-dimetilformamida podem ser usados, e etanol e metanol são preferenciais. Além disso, com relação à presente reação de alquilação, é preferível realizá-la na presença de uma base, e são preferenciais como base etóxido de sódio, metóxido de sódio e hidreto de sódio.

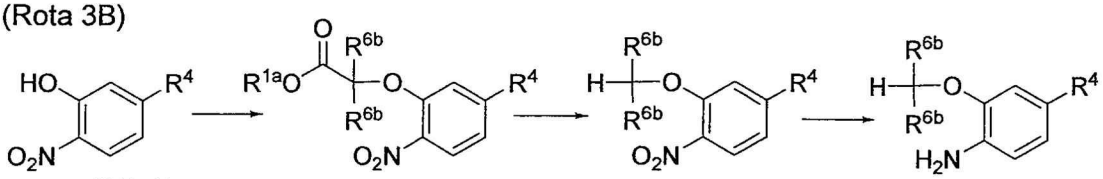
O derivado de anilina (2) usado no [Esquema 1] é um produto comercializado ou pode ser produzido por cada uma das rotas mostradas no [Esquema 3] a seguir.

(Rota 3A) [Esquema 3]



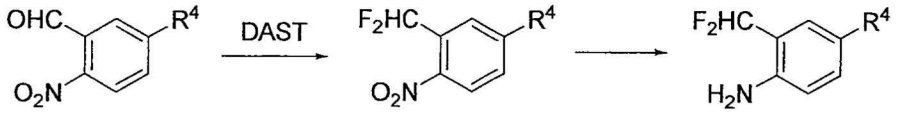
(3A-1) (3A-2) (3A-3)

(Rota 3B)



(3B-1) (3B-2) (3B-3) (3B-4)

(Rota 3C)



(3C-1) (3C-2) (3C-3)

(Aqui, R^{6a} representa um grupo C1-C3 alquila ou um grupo halogeno-C1-C3 alquila; R^{6b} representa um grupo halogênio; R^{7b} representa um grupo C1-C4 alquila ou um grupo arila; e R^4 representa o mesmo que o descrito acima.)

Conforme mostrado na (Rota 3A) do [Esquema 3], o composto (3A-3) que é um derivado de anilina pode ser produzido pela nitratação do composto (3A-1) com um método conhecido, seguido de redução catalítica. Como um catalisador usado para a redução catalítica, paládio-carbono, óxido de platina ou hidróxido de paládio podem ser mencionados, e paládio-carbono ou hidróxido de paládio são preferenciais. Como um solvente de reação para a redução catalítica, solventes de álcool como etanol e metanol, solventes de éter como tetra-hidrofurano podem ser mencionados, e etanol ou metanol são preferenciais. A pressão de hidrogênio fica na faixa de pressão normal a 10 Mpa, e pressão normal até 1,5 Mpa é preferencial. A temperatura de reação para a redução catalítica fica na faixa de 0 a 100°C, e, de preferência, na faixa de 20 a 60°C. O tempo de reação geralmente é de cerca de 3 a cerca de 24 horas.

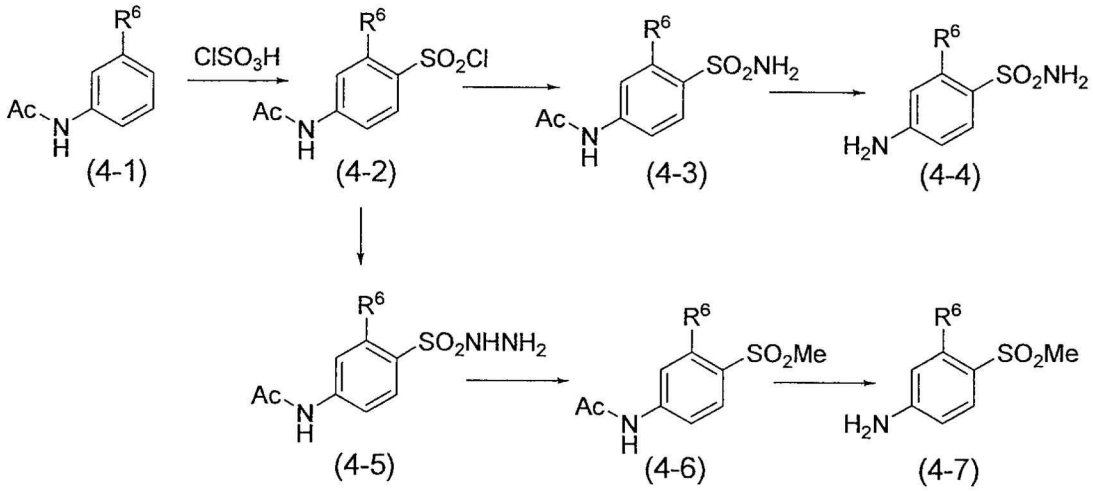
Conforme mostrado na (Rota 3B) do [Esquema 3], o composto (3B-4) que é um derivado de anilina pode ser produzido através de alquila-

ção e descarboxilação do composto (3B-1) pelo método descrito no documento de patente (WO 1996/23754) para fornecer o composto (3B-3), e em seguida conduzir redução catalítica do composto (3B-3). Como agente alquilante, podem ser usados ésteres de ácido α-haloacético, e, de preferência, etil éster de ácido bromoacético, metil éster de ácido bromoacético, metil éster de ácido clorodifluoroacético podem ser mencionados. Na redução catalítica, as condições de catalisador, solvente de reação e reação descritas na anilina (3A-3) da (Rota 3A) podem ser aplicadas de forma correspondente.

Conforme mostrado na (Rota 3C) do [Esquema 3], o composto (3C-3) que é um derivado de anilina pode ser produzido pela preparação de derivado de difluorometila (3C-2) por benzaldeído (3C-1) e um agente fluorinante, seguida de redução catalítica do grupo nitro do derivado de difluorometila (3C-2). Como um agente fluorinante, trifluoreto de dimetilamino enxofre (DAST), trifluoreto de bis(2-metoxietil)amino enxofre (BAST) e similares podem ser usados, e DAST é preferencial. Na redução catalítica, as condiçoes de catalisador, solvente de reação e reação descritas na anilina (3A-3) da (Rota 3A) podem ser aplicadas de forma correspondente.

O derivado de anilina (4) usado no [Esquema 1] é um produto comercializado, ou pode ser produzido pelo método mostrado no [Esquema 4] a seguir.

[Esquema 4]

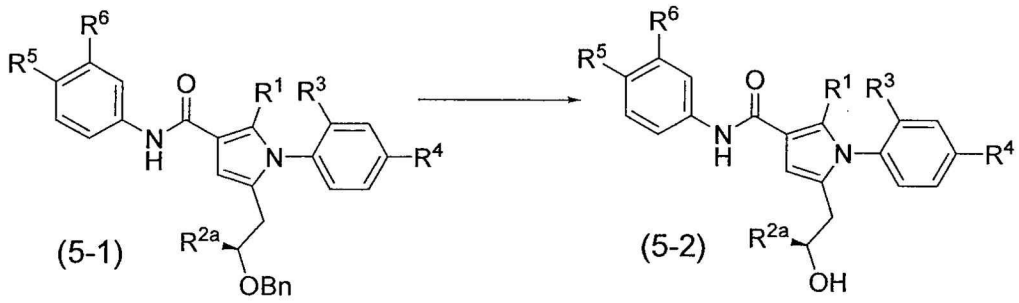


(Aqui, Ac representa um grupo acetila; e R^6 representa o mesmo que o descrito acima.)

Um derivado de sulfonamida (4-4) pode ser produzido a partir do composto (4-1) em conformidade com o método descrito no Esquema 23 do document de patente (WO 2006/012642). Além disso, o composto (4-7) que é um derivado de alquilsulfonilanilina pode ser produzido a partir do composto (4-2) que é um derivado de clorosulfonila, através do composto (4-5) e composto (4-6) em conformidade com o método de Ballini, R. et al [Tetrahedron, 45, 6791 (1989)].

O composto (5-1) mostrado no [Esquema 1], que é um derivado da fórmula (I), pode ser convertido em um derivado de álcool (5-2), conduzindo uma reação de desproteção se necessário.

[Esquema 5]



(Aqui, Bn representa um grupo benzila; R^{2a} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-C2 alquila; e R^1, R^3, R^4, R^5 e R^6 representam o mesmo que o descrito acima.)

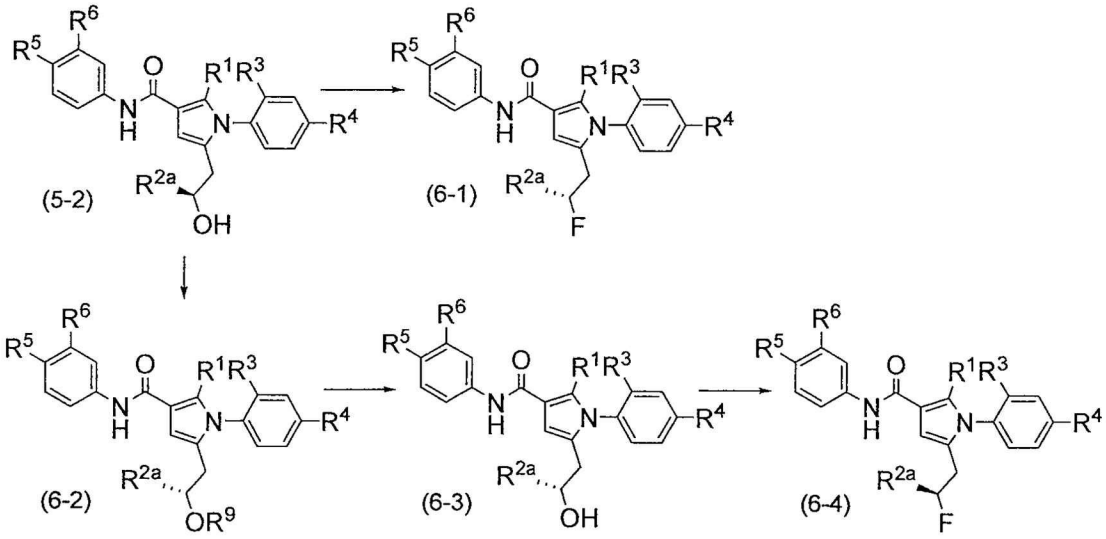
Como um grupo protetor usado para o composto (5-1) que é um derivado de álcool protegido, um grupo protetor geralmente usado para proteger alcoóis pode ser usado, e um grupo benzila pode ser mencionado de preferência. Além disso, com relação à seleção de um grupo protetor, e às condições para introdução e clivagem do grupo protetor, os documentos descritos nos livros de revisão como Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene e P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999) também podem ser referidos.

Para a desproteção do grupo benzila, podem ser usadas as condições gerais de desproteção para o grupo benzila, de preferência redu-

ção catalítica, tratamento ácido e tribrometo de boro. Como ascondições de catalisador, solvente de reação e reação usadas na redução catalítica, as condições de catalisador, solvente de reação e reação descritas na (Rota 3A) supramencionada do [Esquema 3] podem ser aplicadas de forma correspondente. Como um ácido usado no tratamento ácido, ácidos como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido trifluorometanossulfônico podem ser usados, e ácido trifluorometanossulfônico é preferencial. Como um solvente de reação, a reação também pode ser realizada na ausência de um solvente, enquanto os solventes de hidrocarbonetos de halogênio como cloreto de metileno, solventes de hidrocarboneto como tolueno, solventes de éter como tetra-hidrofurano e similares podem ser usados, e cloreto de metileno é preferencial. A temperatura de reação fica na faixa de 0°C até o ponto de ebulição do solvente, de preferência na faixa de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente. O tempo de reação geralmente fica entre cerca de 0,5 a cerca de 24 horas. No caso da reação com tribrometo de boro, solventes de halogênio-hidrocarbonetos como cloreto de metileno são preferenciais como o solvente de reação. A temperatura de reação fica na faixa de –70°C à temperatura ambiente, de preferência -40°C à temperatura ambiente. O tempo de reação geralmente fica entre cerca de 0,5 a cerca de 24 horas.

O [Esquema 6] mostra um processo de produção de um composto da fórmula (I) tendo um grupo flúor-C1-C4 alquila como R^2.

[Esquema 6]



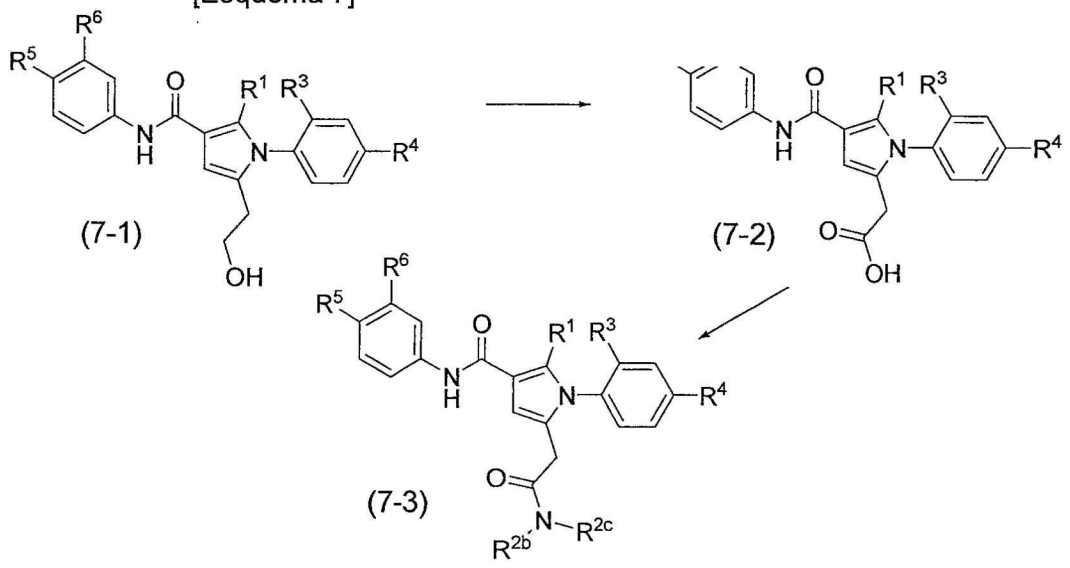
(Aqui, R^1, R^{2a}, R^3, R^4, R^5 e R^6 representam o mesmo que o descrito acima.)

O composto (6-1), que é um derivado de fluoroalquilpirrol tendo um carbono assimétrico, pode ser produzido pela fluorinação do composto (5-2) que é um derivado de álcool. Além disso, o composto (6-4), que é um estereoisômero do composto (6-1), pode ser produzido através de Reação de Mitsunobu do composto (5-2).

Como um agente fluorinante, trifluoreto de dimetilamino enxofre (DAST) e trifluoreto de bis(2-metoxietil)amino enxofre (BAST) são preferenciais.

Na Reação de Mitsunobu, uma combinação de trialquilfosfina, triarilfosfina e éster de ácido azodicarboxílico ou reagente de Tsunoda e similares podem ser usados, e é preferencial uma combinação de trifenilfosfina e azodicarboxilato de di-isopropila. Em tal caso, o ácido carboxílico usado é preferencialmente ácido 4-nitrobenzoico e similares. Como solvente de reação, solventes de éter como tetra-hidrofurano são preferenciais. O [Esquema 7] mostra um processo de produção de um composto da fórmula (I) tendo um grupo carbamoil-C1-C2 alquila como R^2.

[Esquema 7]



(Aqui, R^{2b} e R^{2c} são os mesmos ou diferentes um do outro, e representam um átomo de hidrogênio ou um grupo C1-C3 alquila; e R^1, R^3, R^4, R^5, e R^6 representam o mesmo que o descrito acima.)

O composto (7-3), que é um derivado de carbamoil-C1-C2 alquila, pode ser produzido pela oxidação do composto (7-1) para fornecer o composto (7-2) que é um derivado de ácido carboxílico, e em seguida conduzir condensação com aminas ou sais do mesmo. Como reação de oxidação, pode ser usada uma reação de oxidação de uma etapa ou duas etapas conhecida para produzir um ácido carboxílico a partir de um derivado de álcool. De preferência, pode ser mencioando um método em que um ácido carboxílico é produzido por di-hidrogenofosfato de sódio, 2-metil-2-buteno e cloreto de sódio, após a produção de um derivado de aldeído pela oxidação de Dess-Martin [J. Am. Chem. Soc. 100, 300 (1978), J. Am. Chem. Soc. 101, 5294 (1979)].

Na reação de condensação, um agente de condensação usado em reação de formação de amida geral pode ser usado, e uma combinação de sal de cloridrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodi-imida (carbodi-imida solúvel em água) e mono-hidrato de 1-hidroxibenzotriazol é preferencial.

Os atropisômeros na presente invenção são isômeros estruturais baseados em uma quiralidade axial ou facial, que surgem de rotação intramolecular contida. O composto tendo a fórmula geral (I) da presente invenção tem dois atropisômeros decorrentes de assimetria axial que surge da restrição da rotação da ligação entre o grupo fenila tendo grupo R^3 como um substituinte e o anel de pirrol substituído, devido ao impedimento estérico. Com relação aos atropisômeros da presente invenção, em um caso em que o composto tendo a fórmula geral (I) tem isômeros que surgem de um carbono assimétrico e similares, significa que qualquer um dos componentes de um par de atropisômeros existe para cada um de tais compostos isoméricos. O atropisômero que tem atividade farmacológica/farmacocinética superior, estabilidade, cinética interna, segurança e similares, além de propriedades preferenciais como medicamento, é preferencial.

Aqui, a presente invenção compreende, entre os atropisômeros existentes para o composto da fórmula geral (I), o atropisômero tendo atividade superior ou preferencial farmacológica e/ou farmacocinética, estabili-

dade, cinética interna, segurança e similares, e tendo propriedades preferenciais como medicamento. No entanto, a presente invenção também compreende compostos/composições enriquecidas no atropisômero tendo as propriedades preferenciais como um componente principal, ou ainda inclui uma mistura com o outro atropisômero em qualquer razão, desde que demonstre tais propriedades preferenciais. Em compostos/composições enriquecidas no atropisômero tendo propriedades superiores e/ou preferenciais, o atropisômero tendo tais propriedades está presente em maior concentração do que o(s) outro(s) atropisômero(s). De preferência, o atropisômero preferencial compreende concentração maior do que 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, ou 99% dos atropisômeros da mesma estrutura. Em uma modalidade preferencial, os atropisômeros da mesma estrutura, exceto o atropisômero preferencial, são indetectáveis.

Como métodos de separação e purificação para os atropisômeros produzidos pelos métodos supramencionados incluem, por exemplo, cromatografia, embora o método não seja limitado a isto. A seguir, serão descritos detalhes de um método de resolução óptica geral por cromatografia.

No método de resolução óptica usando cromatografia, quando uma fase estacionária que incorpora um elemento assimétrico ligado com um derivado como açúcar é usado como um veículo, o tempo de retenção da cromatografia se torna diferenciado, permitindo assim a resolução. Através da utilização desta propriedade, a resolução direta pode ser conduzida usando a cromatografia líquida de alto desempenho. As colunas quirais incluem, por exemplo, CHIRALPAK AD-H, CHIRALCEL OJ-RH (DAICEL), etc.

No caso em que o atropisômero da presente invenção é usado como um medicamento, o atropisômero do composto tendo a fórmula geral (I) supramencionada pode ser administrado como ele próprio (ou uma composição enriquecida naquele atropisômero), ou o atropisômero(ou um composto/composição enriquecida nele) pode ser misturado com um excipiente apropriado, diluente e similares que são farmacologicamente aceitáveis, e ser administrado oralmente como um comprimido, cápsula, grânulos, pós,

xarope e similares, ou pode ser administrado de forma parenteral como injeção, supositório, preparação adesiva ou preparação externa.

Estas preparações farmacêuticas são produzidas através de métodos conhecidos usando aditivos como desintegrantes, emulsificantes, estabilizadores, corretivos e diluentes.

A presente invenção também compreende métodos de inibição de atividade de receptor de mineralcorticoides, ambos *in vitro* e *in vivo*, o método compreendendo contato do receptor de mineralcorticoides com uma quantidade inibidora eficaz do composto da invenção. Em uma modalidade preferencial, o receptor está em uma célula. De preferência, a célula está dentro de um corpo animal, de preferência um corpo humano. Tais métodos são úteis, independente de qualquer efeito terapêutico, para estudar o papel do receptor de mineralcorticoides em processos biológicos *in vitro* e *in vivo*.

A presente invenção também compreende um método de prevenir ou tratar uma condição ou doença mediada por receptor de mineralcorticoides. Tais condições ou doenças incluindo, por exemplo, hipertensão, angina pectoris, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, inclusive nefropatia diabética, arteriosclerose, infarto cerebral, fibrose, aldosteronismo primário e edema. Os métodos de prevenção e/ou tratamento compreendem a administração ao animal (de preferência ser humano) de uma quantidade eficaz de um composto da invenção (sozinho ou em uma composição farmacêutica). Conforme empregado aqui, "tratamento" engloba ambos os tratamentos curativos e paliativos.

A quantidade de dosagem varia dependendo dos sintomas, idade e similares, a dose no caso de administração oral para um ser humano adulto é de 0,02 mg/kg (de preferência 0,1 mg/kg) por dosagem como um limite inferior a 100 mg/kg (de preferência 10 mg/kg) por dosagem como um limite superior, e a dose no caso de administração parental é de 0,002 mg/kg (de preferência 0,01 mg/kg) por dosagem como um limite inferior a 10 mg/kg (de preferência 1 mg/kg) por dosagem como um limite superior, e a dosagem pode ser administrada de uma a seis vezes por dia dependendo dos sintomas.

O atropisômero dos compostos da invenção tendo atividade farmacológica e/ou farmacocinética preferencial pode ser determinado rotineiramente e identificado usando-se os métodos descritos aqui e/ou conhecidos por aqueles versados na técnica.

Todas as publicações (patente e não patente) aqui referidas são incorporadas por este documento por referência.

EXEMPLOS

A seguir, a presente invenção será explicada de forma específica com referência aos Exemplos Comparativos, Exemplos e Exemplos de Teste; no entanto, a presente invenção não deve ser limitada a estes exemplos. Conforme empregado aqui, "referencial" e "comparativo" são empregados alternadamente.

Aqui, os símbolos "RMN" e "MS" nos Exemplos respectivamente significam "ressonância magnética nuclear" e "espectroscopia de massa". A razão de solvente para eluição descrita na porção de separação e purificação usando cromatografia refere-se à razão de volume, a menos que observado de forma diversa. "RMN" significa ^{1}H-RMN a menos que de forma diversa observada, o teor de parênteses mostra o solvente para medição, e TMS (tetrametilasilano) foi usado como padrão interno para todos os casos. Além disso, "Anal. Calcd para FÓRMULA RACIONAL" e "exigido" respectivamente significa um valor calculado para análise elementar e espectroscopia de massa de alta resolução (HRMS), e o valor medido foi fornecido após ser "descoberto". Além disso, em cromatografia líquida de alto desempenho, análise e purificação foram realizadas usando qualquer uma das condições a seguir de LC1 a LC10.

LC1: (analítico)

Instrumento: sistema SHIMADZU CLASS-VP (LC-10ADVP / S-CL-10AVP / SPD-M10AVP / CTO10ACVP / DGU12A);

coluna quiral: CHIRALPAK AS-H (0,46 cm x 25 cm), forno: 40°C, vazão: 1,0 mL/min, detecção: UV (254 nm).

LC2: (analítico)

Instrumento: sistema SHIMADZU CLASS-VP (LC-10ADVP / S-

CL-10AVP / SPD-M10AVP / CTO10ACVP / DGU12A);

coluna quiral: CHIRALPAK AD-H (0,46 cm x 25 cm), forno: 40°C, vazão: 1,0 mL/min, detecção: UV (254 nm).

LC3: (preparativo)

Instrumento: sistema SHIMADZU CLASS-VP (LC-8A / SCL-10AVP / SIL-10AP / SPD-10AVP / FRC-10A);

coluna quiral: CHIRALPAK AS-H (2 cm x 25 cm), forno: temperatura ambiente, vazão: 20,0 mL/min, detecção: UV (254 nm).

LC4: (preparativo)

Instrumento: sistema SHIMADZU CLASS-VP (LC-8A / SCL-10AVP / SIL-10AP / SPD-10AVP / FRC-10A);

coluna quiral: CHIRALPAK AD-H (2 cm x 25 cm), forno: temperatura ambiente, vazão: 20,0 mL/min, detecção: UV (254 nm).

LC5: (analítico)

Instrumento: sistema SHIMADZU CLASS-VP (LC-20AD / SCL-10AVP / SPD-M20A / FCV-14AH / DGU-20A5);

coluna quiral: CHIRALPAK AD-H (0,46 cm x 25 cm), forno: temperatura ambiente, vazão: 0,5-0,8 mL/min, detecção: UV (254 nm).

LC6: (preparativo)

Instrumento: sistema SHIMADZU CLASS-VP (LC-8A / SCL-10AVP / SIL-10AVP / SPD-10AVP / FRC-10A);

coluna quiral: CHIRALPAK AD-H (2 cm x 25 cm), forno: temperatura ambiente, vazão: 7,0 mL/min, detecção: UV (254 nm).

LC7: (analítico)

Instrumento: sistema SHIMADZU CLASS-VP (LC-20AD / SCL-10AVP / SPD-M20A / FCV-14AH / DGU-20A5);

coluna quiral: CHIRALPAK OJ-H (0,46 cm x 25 cm), forno: temperatura ambiente, vazão: 0,5 mL/min, detecção: UV (254 nm).

LC8: (preparativo)

Instrumento: sistema SHIMADZU CLASS-VP (LC-8A / SCL-10AVP / SIL-10AVP / SPD-10AVP / FRC-10A);

coluna quiral: CHIRALPAK OJ-H (2 cm x 25 cm), forno: tempera-

tura ambiente, vazão: 7,0 mL/min, detecção: UV (254 nm).

LC9: (analítico)

Instrumento: sistema SHIMADZU CLASS-VP (LC-20AD / SCL-10AVP / SPD-M20A / FCV-14AH / DGU-20A5);

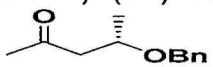
coluna quiral: CHIRALPAK AS-H (0,46 cm x 25 cm), forno: temperatura ambiente, vazão: 0,5 mL/min, detecção: UV (254 nm).

LC10: (preparativo)

Instrumento: sistema SHIMADZU CLASS-VP (LC-8A / SCL-10AVP / SIL-10AVP / SPD-10AVP / FRC-10A);

coluna quiral: CHIRALPAK AS-H (2 cm x 25 cm), forno: temperatura ambiente, vazão: 7,0 mL/min, detecção: UV (254 nm).

(Exemplo Comparativo 1) (4S)-4-(Benziloxi)pentano-2-ona



Sob uma atmosfera de nitrogênio, para uma solução de etil éster de ácido (S)-(+)-3-hidroxibutírico (100 g, 0,76 mol) em cloreto de metileno (1,0 L), 2,2,2-tricloroacetoimidato de benzila (381 g, 1,5 mol) e ácido trifluorometanossulfônico (6,7 mL, 76 mmols) foram adicionados gradativamente, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O sólido precipitado foi filtrado, e após o líquido-mãe ter sido lavado sucessivamente com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, água e salmoura saturada, foi seco com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Hexano foi adicionado ao resíduo, e após o sólido ter sido filtrado novamente, o solvente do líquido-mãe foi destilado sob pressão reduzida para fornecer etil éster de ácido(3S)-3-(benziloxi)butanoico (339 g) como uma mistura. O presente composto foi usado para a reação subsequente sem purificação adicional.

A uma solução do etil éster de ácido etil (3S)-3-(benziloxi)butanoico (339 g) acima em 1,4-dioxano (1,5 L), solução aquosa de hidróxido de sódio de 2N (0,75 L, 1,5 mol) foi adicionada, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Após a reação, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, e após a fase aquosa ter sido lavada com éter de dietila, ácido clorídrico concentrado (0,14 L) foi adicionado para acidi-

ficá-la. Após ter sido extraída com acetato de etila, foi sucessivamente lavada com água e salmoura saturada, e em seguida seca com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida para fornecer ácido (3S)-3-(benziloxi)butanoico (254 g) como uma mistura. O presente composto foi usado para a reação subsequente sem purificação adicional.

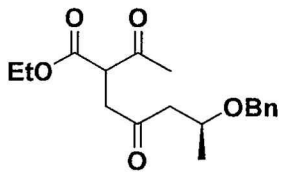
Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução de ácido (3S)-3-(benziloxi)butanoico acima (225 g) em DMF (1,5 L), cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (111 g, 1,1 mol) e trietilamina (0,32 mL, 2,3 mols) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 40 minutos. Subsequentemente, 1-hidroxibenzotriazol (112 g, 0,83 mol) e cloridrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodi-imida (160 g, 0,83 mol) foram adicionados sucessivamente e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. Após a reação, a mistura de reação foi derramada em água gelada, e foi extraída com éter de dietila. Após ter sido lavada sucessivamente com ácido clorídrico a 1N, água, uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e salmoura saturada, foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida para fornecer (3S)-3-(benziloxi)-N-metóxi-N-metilbutanamida (196 g) como uma mistura. O presente composto foi usado para a reação subsequente sem purificação adicional.

Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução de (3S)-3-(benziloxi)-N-metóxi-N-metilbutanamida (196 g) acima em THF (1,5 L), uma solução de brometo de metil magnésio /éter de dietila a 3M (0,38 mL, 1,1 mol) foi adicionada gradativamente sob resfriamento, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 3 horas. Após a reação, a mistura de reação foi derramada em ácido clorídrico a 2N, e após THF ser destilado sob pressão reduzida, foi extraída com éter de dietila. Após ter sido lavada sucessivamente com água, uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e salmoura saturada, foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida para fornecer um produto bruto. O produto bruto foi purificado por destilação sob pressão reduzida para fornecer um composto do título (44 g) como um óleo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,38-7,25 (5H, m), 4,57 (1H, d, J =

11,4 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,08-4,00 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J = 15,8, 7,2 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 15,9, 5,4 Hz), 2,16 (3H, s), 1,24 (3H, d, J = 6,2 Hz).

(Exemplo Comparativo 2) etil éster de ácido (6S)-2-Acetil-6-(benzilóxi)-4-oxo-heptanoico



Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução do composto (54 g, 0,28 mol) do Exemplo Comparativo 1 em metanol (0,28 L), uma solução de brometo (14 mL, 0,28 mmol) em metanol (45 mL) foi adicionada gradativamente sob resfriamento, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Uma solução aquosa de hidrocarbonato de sódio a 1M foi adicionada para interromper a reação e após metanol ser destilado sob pressão reduzida, foi extraída com éter de dietila. Após ter sido sucessivamente lavada com água e salmoura saturada, foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Subsequentemente, ácido sulfúrico a 1M (0,42 L, 0,42 mol) foi adicionado a uma solução do resíduo em THF (0,84 L), e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2 horas. Após a reação, THF foi destilado sob pressão reduzida e extraído com éter de dietila. Após ser lavada sucessivamente com água, uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio saturada e salmoura saturada, foi seca com sulfato de sódio, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida para fornecer (4S)-4-(benzilóxi)-1-bromopentan-2-ona (75 g, 99%) como uma mistura.

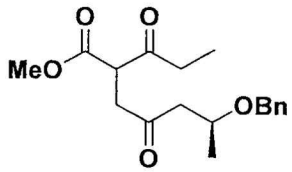
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,38-7,28 (5H, m), 4,58 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,43 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,08-4,03 (1H, m), 3,93 (2H, s), 2,94 (1H, dd, J = 15,7, 7,9 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 15,5, 4,9 Hz), 1,27 (3H, d, J = 6,3 Hz).

Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução de acetoacetato de etila (1,0 g, 7,7 mmols) em etanol (30 mL), 20% de solução de etóxido de sódio /etanol (3,1 mL, 7,7 mmols) foram adicionados gradativamente sob resfriamento, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, sob resfriamento, uma solução do (4S)-4-(benzilóxi)-1-bromopentan-2-ona (2,1 g, 7,7 mmols) acima em etanol (6.0 mL) foi adicio-

nada gradativamente, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Após a reação, etanol foi destilado sob pressão reduzida e ácido clorídrico a 1N (0,20 L) foi adicionado para acidificá-la. Após ser extraída com acetato de etila e sucessivamente lavada com água, uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio saturada e salmoura saturada foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. A solução foi purificada por cromatografia em coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano, 1:3, v/v) para fornecer o composto do título (1,6 g, 65%) como um óleo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,38-7,25 (5H, m), 4,55 (1H, dd, J = 9,4, 1,6 Hz), 4,44 (1H, dd, J = 11,8, 3,5 Hz), 4,21-4,16 (2H, m), 4,05-3,98 (2H, m), 3,18-3,10 (1H, m), 2,98-2,91 (1H, m), 2,84-2,78 (1H, m), 2,55-2,49 (1H, m), 2,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,29-1,23 (6H, m).

(Exemplo Comparativo 3) metil éster de ácido (6S)-6-(Benzilóxi)-4-oxo-2-propionila-heptanoico

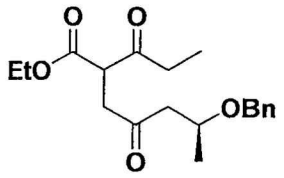


Após (4S)-4-(benzilóxi)-1-bromopentano-2-ona (15 g, 52 mmols) ter sido preparada a partir do composto do Exemplo Comparativo 1 no processo similar ao Exemplo Comparativo 2, foi reagido com metil éster de ácido 3-oxopentanoico (6,5 mL, 52 mmols) para fornecer o composto do título (7,8 g, 47%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,38-7,25 (5H, m), 4,55 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,44 (1H, dd, J = 11,3, 3,4 Hz), 4,04 -3,99 (2H, m) , 3,72 (3H, d, J = 2,4 Hz) , 3,22-3,11 (1H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,84-2,60 (3H, m), 2,55-2,47 (1H, m), 1,23 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,09-1,05 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 321 $[M+H]^+$.

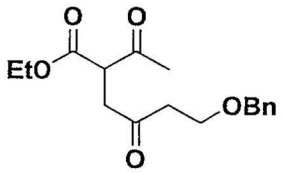
(Exemplo Comparativo 4) etil éster de ácido(6S)-6-(Benzilóxi)-4-oxo-2-propionila-heptanoico



O composto do título foi obtido a partir do composto do Exemplo Comparativo 1 no processo similar ao Exemplo Comparativo 2.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,35-7,25 (5H m), 4,55 (1H, dd, J = 0,8, 11,2), 4,44 (1H, dd, J = 4,0, 11,2), 4,21-4,14 (2H, m), 4,04-3,98 (2H, m), 3,20-3,10 (1H, m), 2,99-2,92 (1H, m), 2,84-2,60 (3H, m), 2,55-2,48 (1H, m), 1,28-1,22 (6H, m), 1,09-1,05 (3H, m).

(Exemplo Comparativo 5) etil éster de ácido 2-Acetil-6-(benziloxi)-4-oxo-hexanoico



Após 4-(benziloxi)-1-bromobutano-2-ona [^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,38-7,29 (5H, m), 4,51 (2H, s), 3,95 (2H, s), 3,77 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,92 (2H, t, J = 6,1 Hz).] ter sido preparado no processo similar ao Exemplo Comparativo 2 usando 4-(benziloxi)butano-2-ona (61 g, 0,34 mol) como material de partida, o composto do título (61 g, 67%) foi obtido como um óleo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,38-7,28 (5H, m), 4,50 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 8,2, 5,9 Hz), 3,76-3,70 (2H, m), 3,16 (1H, dd, J = 18,4, 8,2 Hz) , 2,97 (1H, dd, J = 18,4, 5,9 Hz), 2,75 (2H, td, J = 6,3, 2,0 Hz) , 2,35 (3H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz).

(Exemplo Comparativo 6)

4-Fluoro-1-nitro-2-(trifluorometóxi)benzeno

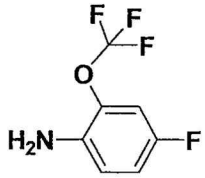


Ácido nítrico fumegante (20 mL) foi adicionado em gotas ao ácido sulfúrico concentrado (40 ml) sob resfriamento (-10°C), e, subsequentemente, 1-fluoro-3-(trifluorometóxi)benzeno (15 g, 83 mmols) foi adicionado à

mistura a -10°C, e a mistura foi agitada por 0,5 hora. Após a mistura ser adicionada em água gelada para interromper a reação, foi extraída com diclorometano. Após a camada orgânica obtida ter sido lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1N e água, foi seca com sulfato de sódio anidroso. Após a filtração, a solução foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (100:0-97:3, hexano: acetato de etila) para fornecer o composto do título (3,1 g, 16%) como um óleo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, dd, *J* = 5,5, 9,4 Hz), 7,23-7,15 (2H, m).

(Exemplo Comparativo 7) 4-Fluoro-2-(trifluorometóxi)anilina



A uma solução do composto do Exemplo Comparativo 6 (3,1 g, 14 mmols) em etanol (80 ml), 10% de paládio-carbono (1,0 g) foram adicionados, e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente por 6 horas. Após a reação, foi filtrada por Celite e a solução foi concentrada. Em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna desílica-gel (5:1-2:3, hexano: acetato de etila) para fornecer o composto do título (1,9 g, 71%) como um óleo.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,93 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,85 (1H, dt, *J* = 2,9, 8,8 Hz), 6,75 (1H, dd, *J* = 5,4, 8,8 Hz), 3,87-3,57 (2H, brs).

(Exemplo Comparativo 8) 2-(Difluorometóxi)-4-fluoro-1-nitrobenzeno



A uma solução de 5-fluoro-2-nitrofenol (3,1 g, 20 mmols) em DMF (40 mL), carbonato de potássio (4,2 g, 30 mmols) e metil éster de ácido clorodifluoroacético (3,2 mL, 30 mmols) foram sucessivamente adicionados em temperatura ambiente. Subsequentemente, a temperatura da mistura foi

elevada a 100°C, e a mistura foi agitada por 2 horas. A mistura também foi resfriada à temperatura ambiente, e foi adicionada água (100 mL) à mistura de reação, seguida de extração com éter de dietila (200 mL) uma vez. A camada orgânica foi sucessivamente lavada com água (100 mL) e uma solução aquosa de cloreto de sódio saturada (100 mL), e depois de ter sido seca com sulfato de sódio, o solvente foi diluído sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para fornecer o composto do título (3.1 g, yield: 75%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,03 (1H, dd, J = 9,0, 5,9 Hz), 7,17-7,06 (2H, m), 6,65 (1H, t, J = 72,3 Hz).

(Exemplo Comparativo 9)

2-(Difluorometóxi)-4-fluoroanilina

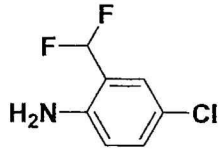


A uma solução do composto (1,0 g, 4,8 mmols) do Exemplo Comparativo 8 em etanol (25 mL), paládio-carbono (0,51 g) foi adicionado. A parte interna do sistema foi feita para ser uma atmosfera de hidrogênio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi filtrada por Celite, e o filtrado foi concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para fornecer o composto do título (0,79 g, rendimento: 92%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,86-6,69 (3H, m), 6,47 (1H, t, J = 73,5 Hz), 3,71 (2H, s).

(Exemplo Comparativo 10)

4-Cloro-2-(difluorometil)anilina

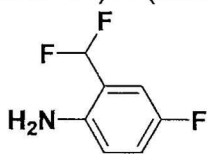


Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução de 5-cloro-2-nitrobenzaldeído (6,0 g, 32 mmols) em cloreto de metileno (40 mL), foi adicionado trifluoreto de dietilamino enxofre (5,0 mL, 38 mmols) gradativamente

sob resfriamento, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 1 hora. Salmoura saturada foi adicionada para interromper a reação, e após o sólido precipitado ter sido filtrado, o líquido-mãe foi extraído com cloreto de metileno. Após ser seca com sulfato de sódio, o solvente foi destilado sob pressão reduzida para fornecer 4-cloro-2-(difluorometil)-1-nitrobenzeno (6,0 g) como um produto bruto. O presente composto foi usado para a reação subsequente sem purificação adicional. Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução de 4-cloro-2-(difluorometil)-1-nitrobenzeno (6,0 g) acima em etanol (0,10 L), di-hidrato de cloreto estanoso (28 g, 0,13 mol) e ácido clorídrico concentrado (20 mL) foram adicionados sucessivamente sob resfriamento, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 40 minutos. Após a reação, etanol foi destilado sob pressão reduzida e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5M foi adiconada sob resfriamento para torná-la básica. Em seguida, foi extraída com acetato de etila e após ser lavada sucessivamente com água e salmoura satura, foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano, 1:3, v/v) para fornecer o composto do título (4,2 g, 76%) como um sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,24-7,18 (2H, m), 6,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,57 (1H, t, J = 55,1 Hz), 4,06 (2H, brs).

(Exemplo Comparativo 11) 2-(Difluorometil)-4-fluoroanilina



Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução de 5-fluoro-2-nitrobenzaldeído (6,0 g, 36 mmols) em cloreto de metileno (40 mL), trifluoreto de dietilamino enxofre (5,6 mL, 43 mmols) foi adicionado gradativamente sob resfriamento, e a mistura foi agitada na mesma temperatura por 1 hora. Salmoura saturada foi adicionada para interromper a reação, e após o sólido precipitado ser filtrado, o líquido-mãe foi extraído com cloreto de metileno. Após ser seca com sulfato de sódio, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel

(acetate de etila/hexano, 1:6, v/v) para fornecer 2-(difluorometil)-4-fluoro-1-nitrobenzeno (5,9 g, 87%) como um óleo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,26 (1H, dd, J = 9,0, 4,7 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,41 (1H, t, J = 54,7 Hz), 7,37-7,33 (1H, m).

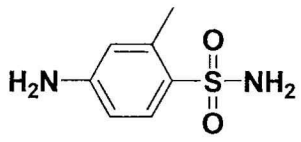
LRMS (EI) m/z: 191 $[M]^+$.

Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução do 2-(difluorometil)-4-fluoro-1-nitrobenzeno (5,9 g, 31 mmols) acima em etanol (0,10 L), di-hidrato de cloreto estanoso (28 g, 0,12 mol) e ácido clorídrico concentrado (20 mL) foram adicionados gradativamente sob resfriamento, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Após a reação, etanol foi destilado sob pressão reduzida e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5M foi adicionada sob resfriamento para torná-la básica. Em seguida, foi extraída com éter de dietila e após ser sucessivamente lavada com água e salmoura saturada, foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano, 1:4, v/v) para fornecer o composto do título (3,0 g, 60%) como um óleo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,04-6,95 (2H, m), 6,70 (1H, dd, J = 9,0, 4,3 Hz), 6,60 (1H, t, J = 55,3 Hz), 3,89 (2H, br s).

MS (EI) m/z: 161 $[M]^+$.

(Exemplo Comparativo 12) 4-Amino-2-metilbenzenossulfonamida

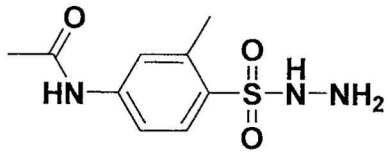


Foi adicionado ao ácido clorossulfúrico (20 mL, 302 mmols), m-acetotoluidina (10 g, 67 mmols) em temperatura ambiente por mais de 20 minutos, e, subsequentemente, a mistura foi aquecida a 70°C e agitada por 8 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, foi adicionado gelo (50 g) à misutra de reação e o sólido produzido foi coletado pela remoção de uma camada aquosa por decantação. Subsequentemente, o sólido obtido foi lavado com água (50 mL) para obter um produto bruto. Uma solução do produto bruto obtido em THF (50 mL) foi resfriada a 0°C, e a água de amônia

concentrada (20 mL) foi adicionada. Subsequentemente, a temperatura da mistura foi elevada à temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada, e foi adicionada água (100 mL) ao sólido obtido, e a filtração foi realizada para fornecer o produto bruto. A uma solução do produto bruto obtido em etanol (200 mL), ácido clorídrico a 6N (200 mL) foi adicionado em temperatura ambiente, e a mistura foi aquecida sob refluxo e agitada por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada, cloreto de metileno (200 mL) foi adicionado ao sólido obtido e a filtração foi realizada para fornecer o composto do título (7,1 g, rendimento: 48%).

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,34-7,27 (2H, m), 2,70 (3H, s).

(Exemplo Comparativo 13) N-[4-(Hidrazinossulfonil)-3-metilfenil]acetamida

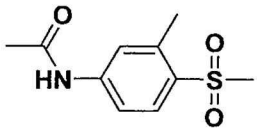


Sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado a 3-acetotoluidina (5,0 g, 34 mmols), ácido clorossulfúrico (10 mL, 0,15 mol) gradativamente em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada a 70°C por 10 horas. Após a reação, foi adicionado gelo à mistura para interromper a reação sob resfriamento e uma fase aquosa foi removida. A uma suspensão do resíduo em THF (0,10 L), mono-hidrato de hidrazina (5,1 mL, 0,10 mol) foi adicionado gradativamente, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 horas. Após a reação, THF foi destilado sob pressão reduzida. Em seguida, o sólido produzido foi lavado com água e éter de di-isopropila, e seco para fornecer o composto do título (3,5 g, 43%) como um óleo.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,22 (1H, s), 8,25-8,24 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,57-7,55 (2H, m), 4,07 (2H, d, J = 2,7 Hz), 2,52 (3H, s), 2,07 (3H, s).

LRMS (FAB) m/z: 244 $[M+H]^+$.

(Exemplo Comparativo 14) N-[3-Metil-4-(metilsulfonil)fenil]acetamida

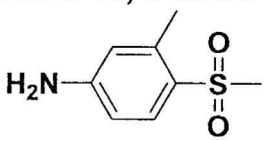


Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução do composto (3,5 g, 14 mmols) do Exemplo Comparativo 13 em etanol (40 mL), iodeto de metila (4,5 mL, 72 mmols) e acetato de sódio (12 g, 0,14 mol) foram adicionados em temperatura ambiente e a mistura foi aquecida sob refluxo durante a noite. Após a reação, etanol foi destilado sob pressão reduzida, acetato de etila foi adicionado e sucessivamente lavada com água e salmoura saturada. Em seguida, foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano, 4:1, v/v) para fornecer o composto do título (2,6 g, 79%) como um sólido. (Literatura de referência: Tetrahedron, 45, 679 (1989)).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 3,06 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,22 (3H, s).

LRMS (EI) m/z: 227 $[M]^+$.

(Exemplo Comparativo 15) 3-Met-il-4-(metilsulfonil)anilina



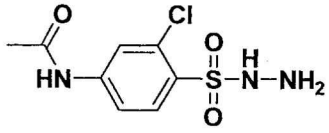
Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução do composto (2,6 g, 11 mmols) do Exemplo Comparativo 14 em etanol (30 mL), ácido clorídrico concentrado (1,1 mL) foi adicionado, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 5 horas. Após a reação, etanol foi destilado sob pressão reduzida e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1N foi adicionada para torná-la básica. Em seguida, após o sólido produzido ter sido lavado com água e éter de di-isopropila, ela foi seca para fornecer o composto do título (1,8 g, 84%) como um sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,80 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,56-6,53 (2H, m), 4,09 (2H, br s), 3,03 (3H, s), 2,59 (3H, s).

LRMS (FAB) m/z: 186 $[M+H]^+$.

(Exemplo Comparativo 16)

N-[3-Cloro-4-(hidrazinossulfonil)fenil]acetamida



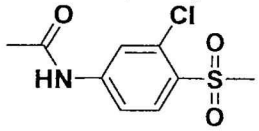
O composto do título (3,5 g, 43%) foi preparado como um óleo a partir de 3'-cloroacetoanilida (5,2 g, 31 mmols) no processo similar ao Exemplo Comparativo 13.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,46 (1H, s), 8,48 (1H, br s), 7,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 4,22 (2H, s), 2,10 (3H, s).

LRMS (FAB) m/z: 264 $[M+H]^+$.

(Exemplo Comparativo 17)

N-[3-Cloro-4-(metilsulfonil)fenil]acetamida



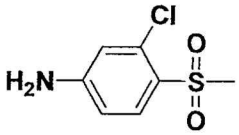
O composto do título (2,7 g, 81%) foi preparado como um óleo a partir do composto (3,5 g, 13 mmol) do Exemplo Comparativo 16 no processo similar ao Exemplo Comparativo 14.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,87 (1H, br s), 7,47 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 3,27 (3H, s), 2,23 (3H, s).

LRMS (EI) m/z: 247 $[M]^+$.

(Exemplo Comparativo 18)

3-Cloro-4-(metilsulfonil)anilina



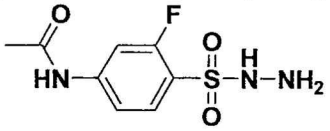
O composto do título (2,0 g, 90%) foi preparado como um sólido a partir do composto (2,7 g, 11 mmol) do Exemplo Comparativo 17 no processo similar ao Exemplo Comparativo 15.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,87 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 4,27 (2H, br s), 3,21 (3H, s).

LRMS (EI) m/z: 205 $[M]^+$.

(Exemplo Comparativo 19)

N-[3-Fluoro-4-(hidrazinossulfonil)fenil]acetamida

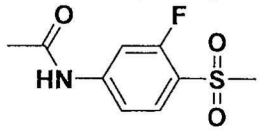


O composto do título (2,5 g, 32%) foi preparado a partir de 3'-cloroacetoanilida (5,0 g, 31 mmols) no processo similar ao Exemplo Comparativo 13.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,51 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 13,3, 2,0 Hz), 7,70 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 4,23 (2H, s), 2,10 (3H, s).

(Exemplo Comparativo 20)

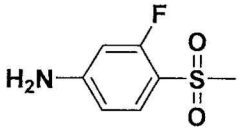
N-[3-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]acetamida



O composto do título (1,8 g, 77%) foi preparado a partir do composto (2,5 g, 10 mmol) do Exemplo Comparativo 19 no processo similar ao Exemplo Comparativo 14.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,86-7,79 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 3,22 (3H, s), 2,23 (3H, s).

(Exemplo Comparativo 21) 3-Fluoro-4-(metilsulfonil)anilina

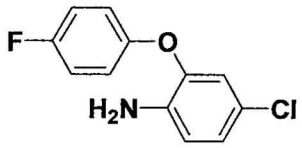


O composto do título (1,4 g, 80%) foi preparado a partir do composto (1,8 g, 7,7 mmol) do Exemplo Comparativo 20 no processo similar ao Exemplo Comparativo 15.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,67 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 4,34 (2H, s), 3,16 (3H, s).

(Exemplo Comparativo 22)

4-Cloro-2-(4-fluorofenóxi)anilina



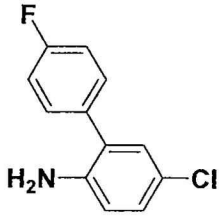
A uma solução de 4-cloro-2-fluoronitrobenzeno (3,0 g, 17,0 mmols) em DMF (8,7 mL), 4-fluorofenol (2,0 g, 17,9 mmols) e carbonato de potássio (2,46 g, 17,9 mmols) foram adicionados sucessivamente, e a mistura foi agitada a 70°C por 2 horas. Após a reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e acetato de etila foi adicionado à mistura. Após a fase orgânica ter sido lavada com água (30 mL), hidróxido de sódio a 1N (aq., 30 mL) e salmoura saturada (20 mL), foi seca com sulfato de sódio. O solvente foi destilado sob pressão reduzida para fornecer 4-cloro-2-(4-fluorofenóxi)-1-nitrobenzeno como um produto bruto. O composto obtido foi usado para a reação subsequente sem purificação adicional.

A uma solução de 4-cloro-2-(4-fluorofenóxi)-1-nitrobenzeno (4,56 g, 17,0 mmols) e pó de ferro (3,07 g, 55,0 mmols) em etanol (20 mL), uma solução aquosa de cloreto de amônia saturada (aq., 8,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada a 90°C por 30 minutos. Após a reação, a misutra de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e acetato de etila (30 mL) foi adicionado. Após a fase orgânica ter sido lavada com água (30 mL), hidróxido de sódio a 1N (aq., 30 mL) e salmoura saturada (20 mL), foi seca com sulfato de sódio. O solvente foi destilado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (3,62 g, 90%). O composto obtido foi usado para a reação subsequente sem purificação adicional. ^{1}H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,15-6,89 (m, 5H), 6,75-6,73 (m, 2H), 3,85 (br. s, 2H).

MS (EI) para $C_{12}H_9ClFNO$, encontrou 238,1 $[M+H]^+$.

(Exemplo Comparativo 23)

5-Cloro-4'-fluorobifenil-2-amina



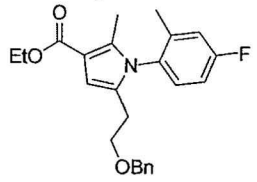
Foram adicionados à água (2 mL) e ao dimetoxietano (20 mL), ácido 5-cloro-2-nitrofenilborônico (3,27 g, 16,4 mmols), 1-fluoro-4-

iodobenzeno (3,65 g, 16,4 mmols), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,95 g, 0,82 mmol) e carbonato de potássio (6,81 g, 49,3 mmols), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 60°C por 2 horas. Após a reação, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e foi adicionado acetato de etila (30 mL). Após a fase orgânica ter sido lavada com água (30 mL) e salmoura saturada (20 mL), foi seca com sulfato de sódio. O solvente foi destilado sob pressão reduzida para fornecer 5-cloro-4'-fluoro-2-nitrobifenila como um produto bruto. O composto obtido foi usado para a reação subsequente sem purificação adicional.

A uma solução de 5-cloro-4'-fluoro-2-nitrobifenila (4,20 g, 15,7 mmols) acima e pó de ferro (2,75 g, 49,3 mmols) acima em etanol (20 mL), uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (aq., 8,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada a 90°C por 30 minutos. Após a reação, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e acetato de etila (30 mL) foi adicionado. Após a fase orgânica ter sido lavada com água (30 mL), foi seca com sulfato de sódio. Após a filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano, 1:20-1:3, v/v) para fornecer o composto do título (2,43 g, 11,0 mmols, 67%).

^{1}H -RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ: 7,45 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (br. s, 2H). MS (EI) para $C_{12}H_9ClFN$, encontrou 222,1 ($M+H^+$).

(Exemplo Comparativo 28) etil éster de ácido 5-[2-(Benziloxi)etil]1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-il-1H-pirrol-3-carboxílico



A uma solução do composto (1,0 g, 3,3 mmols) do Exemplo Comparativo 5 em ácido acético (5 ml), 4-fluoro-2-metilanilina (0,38 ml, 3,4 mmols) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 100°C por 10 horas. 10 ml de água foram derramados à mistura de reação, e após a camada orgânica ter sido extraída com éter de dietila, foi lavada com uma solução aquosa de

hidróxido de sódio a 1N, água, uma solução aquosa de cloreto de amônia e salmoura saturada, e seca com sulfato de sódio. O solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano-hexano: acetato de etila =1:1) para fornecer o composto do título (0,87 g, 67%) como um óleo.

MS (ES+) m/z: 396 $[M+H]^+$.

Os compostos a seguir (Tabela 3) foram preparados de forma semelhante ao (Exemplo Comparativo 28).

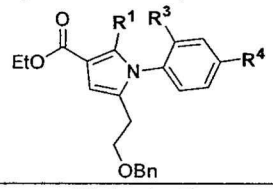


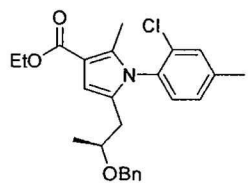
Tabela 3

Número de Exemplo Comparativo	R^1	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
29	Me	Me	Cl	etil éster de ácido 5-[2-(benzilóxi)etil]-1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS (ES+) m/z: 412 $[M+H]^+$
30	Me	Cl	F	etil éster de ácido 5-[2-(benzilóxi)etil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS (ES+) m/z: 416 $[M+H]^+$
31	Me	Cl	Cl	etil éster de ácido 5-[2-(benzilóxi)etil]-1-(2.4-diclorofenil)-2-metil- 1H-pirrol-3 -carboxílico	MS (ESI) m/z: 432 $[M+H]^+$
32	Me	CF_3	H	etil éster de ácido 5-[2-(benzilóxi)etil]-2-	MS (ES+) m/z: 432 $[M+H]^+$

				metil-1-[2-(trifluormetil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico	
3 3	Me	CF_3	F	etil éster de ácido 5-[2-(benzilóxi)etil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico etila	MS (ES+) m/z : 450 $[M+H]^+$.
3 4	Me	CF3	Cl	etil éster de ácido 5-[2-(benzilóxi)etil]-1-(2-cloro-4-fluorofenila)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico etila	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,80 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,40-7,24 (5H, m), 7,11(1H, d, J = 8,2 Hz), 6,44(1H s), 4,45 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,59 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,62-2,55(1H, m), 2,41-2,33(1H, m) , 2,17(3H, s), 1,35(3H,t,J= 7,2 Hz).
3 5	Me	OCF_2H	F	etil éster de ácido 5-[2-(benzilóxi)etil]-1-[7-(difluorometóxi)-4-fluorfenil]-2-metila	MS (ES-) m z : 448 $[M+H]^+$.

(Exemplo Comparativo 36)

Etil éster de ácido 5-[(2S)-2-Benziloxipropil]-1-(2-cloro-4-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



O composto do título (1,2 g, 61%) foi obtido a partir do composto (1,5 g, 4,7 mmols) do Exemplo Comparativo 2 e 2-cloro-4-metilanilina (0,64 g, 4,6 mmols) no processo semelhante ao Exemplo Comparativo 28.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,37-7,09 (7H, m), 7,05 (0,5H, d, J = 8,2 Hz), 6,97 (0,5H, d, J = 8,2 Hz), 6,47 (0,5H, s), 6,46 (0,5H, s), 4,41-4,24 (4H, m), 3,64-3,55 (0,5H, m), 3,50-3,41 (0,5H, m), 2,72 (0,5H, dd, J = 15,3, 5,5 Hz), 2,55 (0,5H, dd, J = 15,3, 5,9 Hz), 2,42 (1,5H, s), 2,41 (1,5H, s), 2,37 (0,5H, dd, J = 15,3, 7,4 Hz), 2,30 (0,5H, dd, J = 14,9, 8,2 Hz), 2,22 (1,5H, s), 2,21 (1,5H, s), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,16 (1,5H, d, J = 6,3 Hz), 1,13 (1,5H, d, J = 6,3 Hz).

MS (ESI) m/z: 426 $[M+H]^+$.

Os compostos a seguir (Tabela 4) foram preparados, se necessário, usando o composto do Exemplo Comparativo 4 em vez do composto do Exemplo Comparativo 2 no processo semelhante ao (Exemplo Comparativo 36).



Tabela 4

Número de Exemplo Comparativo	R^1	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
37	Me	Cl	F	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS(FAB) m/z: 430 $[M+H]^+$
38	Me	Cl	Cl	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS(ESI) m/z: 446 $[M+H]^-$

Continuação...

39	Me	Me	F	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.33-7.22 (3H, m), 7.21-7.15 (2H, m), 7.05-6.87 (3H, m), 6.48 (0.6H, s), 6.46 (0.4H, s), 4.42 (0.6H, d, J = 11.7 Hz), 4.37 (0.4H, d, J = 11.7 Hz), 4.34-4.25 (3H, m), 3.58-3.42 (1H, m), 2.61 (0.6H, dd, J = 14.9, 5.9 Hz), 2.46 (0.4H, dd, J = 14.9, 5.5 Hz), 2.35 (0.4H, dd, J = 14.9, 7.4 Hz), 2.24 (0.6H, dd, J = 14.9, 7.4 Hz), 2.17 (1.2H, s), 2.16 (1.8H, s), 1.88 (1.2H, s), 1.85 (1.8H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (1.2H, d, J = 5.9 Hz), 1.12 (1.8H, d, J = 5.9 Hz). MS (ESI) m/z: 410 $[M+H]^+$.
40	Me	Me	Cl	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS(ESI) m/z: 426 $[M+H]^+$
41	Me	CF_2H	F	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-metil-1H-pirrol)-3- carboxílico	MS(FAB) m/z: 446 $[M+H]^+$
42	Me	CF_2H	Cl	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-(4-cloro-2-(difluormetil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS(FAB) m/z: 462 $[M+H]^+$
43	Me	CF_3	H	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-2-metil-1-[2-(trifluormetil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico	MS(FAB) m/z: 446 $[M+H]^+$

Continuação...

44	Me	CF_3	F	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-(4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.52-7.47 (1H, m), 7.33-7.16 (6H, m), 7.09 (0.3H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 6.98 (0.7H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 6.47 (0.7H, s), 6.45 (0.3H, s), 4.50 (0.7H, d, J = 11.9 Hz), 4.46 (0.3H, d, J = 11.8 Hz), 4.35 (0.7H, d, J = 11.9 Hz), 4.31 (0.3H, d, J = 11.8 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.68-3.52 (1H, m), 2.68 (0.7H, dd, J = 15.2, 5.5 Hz), 2.43 (0.3H, dd, J = 15.4, 6.5 Hz), 2.32 (0.3H, dd, J = 15.3, 6.6 Hz), 2.19-2.13 (3.7H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.18 (1H, d, J = 6.3 Hz), 1.13 (2H, d, J = 5.9 Hz).
45	Me	CF_3	Cl	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-(4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS(FAB) m/z: 480 $[M+H]^+$
46	Me	OCF_2H	Me	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-[2-(difluormetóxi)-4-metilfenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.33-7.04 (7.5H, m), 6.94 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.45 (0.5H, s), 6.44 (0.5H, s), 6.26 (0.5H, d, J = 73.5 Hz), 6.16 (0.5H, d, J = 73.5 Hz), 4.38 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.36 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.34-4.25 (3H, m), 3.62-3.53 (0.5H, m), 3.50-3.40 (0.5H, m), 2.69 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.5 Hz), 2.58 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.5 Hz), 2.44 (3H, s), 2.40 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 2.32 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.8 Hz), 2.23 (1.5H, s), 2.21 (1.5H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 5.9 Hz). MS (ESI) m/z: 458 $[M+H]^+$.
47	Me	OCF_2H	F	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.38-7.23 (3H, m), 7.21-7.06 (3H, m), 7.05-6.91 (2H, m), 6.46 (0.5H, s), 6.45 (0.5H, s), 6.27 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.17 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 4.42 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.41 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.55-4.25 (3H, m), 3.62-3.52 (0.5H, m), 3.46-3.36 (0.5H, m), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.9 Hz), 2.51 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.41 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.32 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 2.21 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 5.9 Hz). MS (ESI) m/z: 462 $[M+H]^+$.

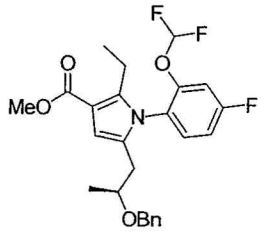
Continuação...

48	Me	OCF_2H	Cl	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-[4-cloro-2-(difluormetóxi)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37-7.14 (7H, m), 7.08 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.97 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.47 (0.5H, s), 6.46 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.13 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 4.42 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.40 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.35-4.25 (3H, m), 3.62-3.52 (0.5H, m), 3.46-3.36 (0.5H, m), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.9 Hz), 2.51 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.42 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.32 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 2.22 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.3 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 6.3 Hz. MS (ESI) m/z: 478 $[M+H]^+$.
49	Me	OCF_3	F	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetóxi)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.34-6.98 (8H, m), 6.47 (0.5H, s), 6.45 (0.5H, s), 4.48-4.40 (1H, m), 4.35-4.24 (3H, m), 3.64-3.56 (0.5H, m), 3.48-3.41 (0.5H, m), 2.68 (0.5H, dd, J = 5.4, 15.1 Hz), 2.50-2.38 (1H, m), 2.29 (0.5H, dd, J = 7.3, 15.1 Hz), 2.21 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 1.36 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 5.9 Hz).
50	Me	OCF_3	Cl	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetóxi)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS(ESI) m/z: 496 $[M+H]^+$
51	Me	4-F-PhO	Cl	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-[4-cloro-2-(4-fluorofenóxi)fenil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS(ESI) m/z: 522 $[M+H]^+$

Continuação...

52	Et	Cl	F	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-(2-cloro-4-fluorfenil)-2-etil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS(ESI) m/z: 444 $[M+H]^+$

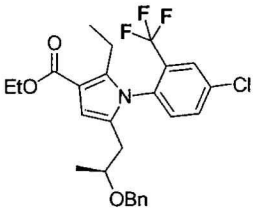
(Exemplo Comparativo 53) Metil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-2-etil-1H-pirrol-3-carboxílico



O composto do título (0,58 g, 10%) foi obtido a partir do composto (3,8 g, 12 mmols) do Exemplo Comparativo 3 e o composto (1,9 g, 12 mmols) do Exemplo Comparativo 9 no processo semelhante ao Exemplo Comparativo 28.

MS (FAB) m/z: 462 $[M+H]^+$.

(Exemplo Comparativo 54) Etil éster de ácido 5-[(2S)-2-Benziloxipropil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-etil-1H-pirrol-3-carboxílico



A uma mistura pura de dicetona (2,02 g, 6 mmols) e 2-trifluorometil-4-cloroanilina (0,85 mL, 6 mmols) foi adicionado $Sc(OTf)_3$ (148 mg, 0,3 mmol). A reação foi agitada em temperature ambiente por 15 horas, e em seguida foi evaporada a partir de CH_3CN (2 X 10 mL) para remover água. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (2% de éter de dietila em 1/1 - hexano/CH_2Cl_2) para suportar o produto de pirrol (1,48 g, 49%) como um óleo amarelo-pálido.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,77 (1H, m), 7,51 (0,5H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,45 (0,5H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,33-7,21 (4H, m), 7,17 (1H, m),

7,09 (0,5H, d, J = 8,4 Hz), 6,98 (0,5H, d, J = 8,4), 6,47 (0,5H, s), 6,45 (0,5H, s), 4,50 (0,5H, d, J = 12,0 Hz), 4,46 (0,5H, d, J = 11,6 Hz), 4,37-4,25 (3H, m), 3,68-3,54 (1H, m), 3,04-2,93 (1H, m), 2,66 (0,5H, dd, J = 15,6, 5,6 Hz), 2,42 (0,5H, dd, J = 15,2, 6,0 Hz), 2,26 (0,5H, dd, J = 15,2, 6,8 Hz), 2,19-2,06 (1,5H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,18 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,13 (1,5H, d, J = 6,0 Hz), 1,00-0,96 (3H, m).

Os compostos a seguir (Tabela 5) foram preparados, se necessário, usando o composto do Exemplo Comparativo 2 em vez do composto do Exemplo Comparativo 4 no processo semelhante ao (Exemplo Comparativo 54).

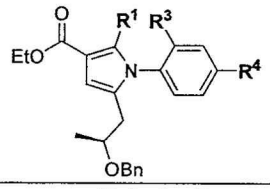


Tabela 5

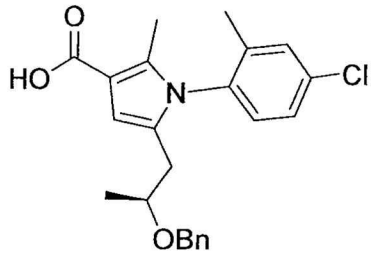
Número de Exemplo Comparativo	R^1	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
55	Et	Cl	Cl	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-(2,4-diclorofenil)-2-etil-1H-pirrol-3-carboxílico	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.55 (0.5H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (0.5H, d, J = 2.0 Hz), 7.33-7.24 (4H, m), 7.18 (2H, m), 7.12 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.50 (0.5H, s), 6.48 (0.5H, s), 4.42 (1H, dd, J = 5.2, 12.0 Hz), 4.33-4.26 (3H, m), 3.60-3.55 (0.5H, m), 3.46-3.43 (0.5H, m), 2.79-2.64 (1.5H, m), 2.53-2.40 (2H, m), 2.25 (0.5H, dd, J = 7.6, 14.8 Hz), 1.36 (3H, t, 7.0 Hz), 1.17 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 1.13 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 0.99-0.94 (3H, m).
56	Et	CF_3	F	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-2-etil-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.55 (0.5H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (0.5H, d, J = 2.0 Hz), 7.33-7.24 (4H, m), 7.18 (2H, m), 7.12 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.50 (0.5H, s), 6.48 (0.5H, s), 4.42 (1H, dd, J = 5.2, 12.0 Hz), 4.33-4.26 (3H, m), 3.60-3.55 (0.5H, m), 3.46-3.43 (0.5H, m), 2.79-2.64 (1.5H, m), 2.53-2.40 (2H, m), 2.25 (0.5H, dd, J = 7.6, 14.8 Hz), 1.36 (3H, t, 7.0 Hz), 1.17 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 1.13 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 0.99-0.94 (3H, m).

Continuação...

57	Me	4-F-Ph	Cl	etil éster de ácido 5-[(2S)-2-benziloxipropil]-1-(5-cloro-4'-fluorbifenil-2-il)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS(ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$.

(Exemplo Comparativo 58)

ácido 1-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-benziloxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



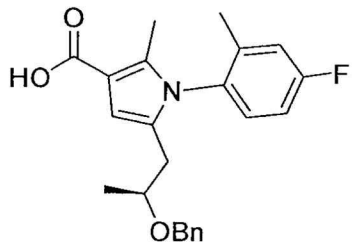
A uma solução de etil éster de ácido (6S)-2-acetil-6-(benziloxi)-4-oxo-oicoheptanoico (2,5 g, 7,8 mmols) em ácido acético (8 ml), foi adicionado 4-cloro-2-metilanilina (1,1 g, 7,8 mmols), e a mistura foi agitada a 110°C por 15 horas. 15 ml de água foram derramados à mistura de reação, e após a camada orgânica ter sido extraída com éter de dietila, foi lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 1N, água, uma solução de cloreto de amônio e salmoura saturada, e seca com sulfato de sódio. O solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado de forma bruta por cromatografia de coluna em sílica-gel. Subsequentemente, o produto foi dissolvido em uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5M (30 mL) e metanol (40 mL), e a mistura foi agitada a 100°C por 4 horas. Após a reação, ácido clorídrico a 2M (80 mL) foi adicionado sob resfriamento para neutralizá-la, e foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada com água e salmoura saturada e seca com sulfsto de sódio. O solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer o composto do título (2,3 g, 73%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,35-7,13 (7H, m), 6,98 (0,4H, d, J = 8,2 Hz), 6,86 (0,6H, d, J = 8,2 Hz), 6,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,45-4,25 (2H,

m), 3,60-3,40 (1H, m), 2,60 (0,6H, dd, J = 6,3, 15,3 Hz), 2,46 (0,4H, dd, J = 5,5, 14.9 Hz), 2,37 (0,4H, dd, J = 7,4, 15,3 Hz), 2,25 (0,6H, d, J = 6,7 Hz), 2,20-2,18 (3H, m), 1,88 (1,2H, s), 1,84 (1,8H, s), 1,17 (1,2H, d, J = 5,9 Hz), 1,12 (1,8H, d, J = 6,3 Hz).

(Exemplo Comparativo 59)

ácido 1-(4-Fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-benziloxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



O composto (2,8 g, 6,8 mmols) do Exemplo Comparativo 39 foi dissolvido em uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5M (30 mL) e metanol (45 mL), e a mistura foi agitada a 100°C por 4 horas. Após a reação, ácido clorídrico a 2M (75 mL) foi adicionado sob resfriamento para neutralizá-la, e foi extraído com acetate de etila. A camada orgânica obtida foi lavada com água e salmoura saturada e seca com sulfato de sódio. O solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer o composto do título (2,6 g, 99%).

MS (ESI) m/z: 382 $[M+H]^+$

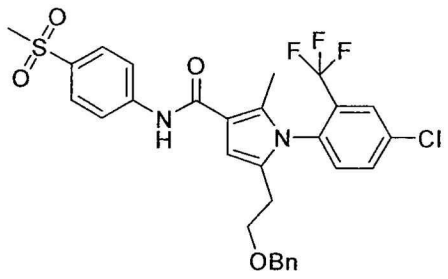
As abreviações dos reagentes de anilina usados nos seguintes Exemplos Comparativos e Exemplos são mostradas a seguir.

Anilina A: 4-metilsulfonilanilina

Anilina B: 4-aminossulfonilanilina

Anilina C: 4-aminossulfonil-3-cloroanilina [Sintetizada pelo método descrito no documento de patente (WO2006/012642)].

(Exemplo Comparativo 60) 5-[2-(Benziloxi)etil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



A uma solução do composto (75 g, 0,16 mol) do Exemplo Comparativo 34 em metanol (0,95 L), uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5N (0,64 L, 3,2 mols) foi adicionada, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 4 horas. Após a reação, o metanol foi destilado sob pressão reduzida, e após ácido clorídrico a 5N ter sido adicionado para acidificá-lo, foi extraído com acetato de etila. Após ter sido lavado sucessivamente com água e salmoura saturada, foi seco com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano, 1:2, v/v) para fornecer ácido pirrolcarboxílico (63 g, 89%). Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução de ácido pirrolcarboxílico (63 g, 0,14 mol) em cloreto de metileno, cloreto de oxalil (15 mL, 0,17 mol) foi adicionado, e após a mistura ter sido agitada em temperature ambiente por 2 horas, cloreto de metileno foi destilado sob pressão reduzida. Tetra-hidrofurano (0,43 L) foi adicionado ao resíduo, anilina A (31 g, 0,15 mol) e di-isopropiletilamina (75 mL, 0,43 mol) foram adicionados sucessivamente, e a mistura foi agitada a 70°C durante a noite. Após a reação, tetrahidrofurano foi destilado sob pressão reduzida. Após ácido clorídrico a 5N ter sido adicionado para acidificá-la, foi extraído com éter de dietila. Após ter sido lavada sucessivamente com água, uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura saturada foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano, 1:1, v/v) para fornecer o composto desejado (77 g, 81 %) como um sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,67 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,37-7,25 (6H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,28 (1H, s), 4,48 (2H, s), 3,62-3,57 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,66-2,59 (1H, m), 2,46-2,38 (1H, m), 2,24 (3H, s).

Os compostos a seguir (Tabela 6) foram preparados por sua reação com anilina B no processo semelhante ao (Exemplo Comparativo 60).

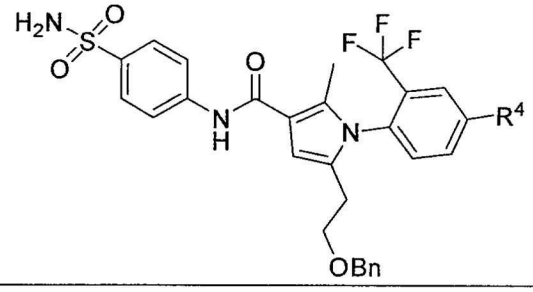
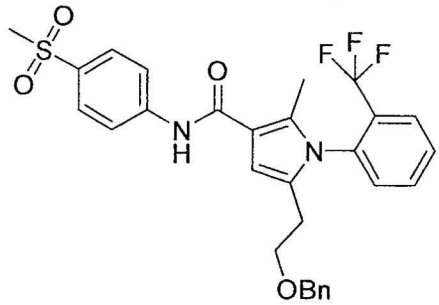


Tabela 6

Número de Exemplo comparativo	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
61	F	N-[4-(aminossulfonil)fenil]-5-[2-(benziloxi)etil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ES+) m/z: 576 $[M+H]^+$.
62	Cl	N-[4-(aminossulfonil)fenil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetil-fenil]-5-[2-(benziloxi)etil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ES+) m/z: 592 $[M+H]^+$.

(Exemplo Comparativo 63) 5-[2-(Benziloxi)etil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

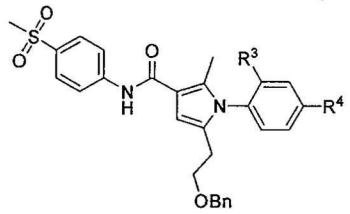


Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma suspensão do composto (0,17 g, 0,39 mmol) do Exemplo Comparativo 32 e anilina A (71 mg, 0,41 mmol) em tolueno (3 mL), trimetil alumínio (solução de tolueno a 1,8M, 0,43 mL, 0,77 mmol) foi adicionada. Subsequentemente, após a temperature da

mistura ter sido elevada a 110°C, a mistura foi agitada por 1 hora. Após a reação, ácido clorídrico a 2M (0,5 mL) foi adicionado sob resfriamento e foi extraído uma vez com acetato de etila (10 mL). A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água (10 mL) e uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada (10 mL). Após ter sido seca com sulfato de sódio, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer o composto do título (0,16 g, rendimento: 75%).

MS (FAB) m/z: 557 $[M+H]^+$.

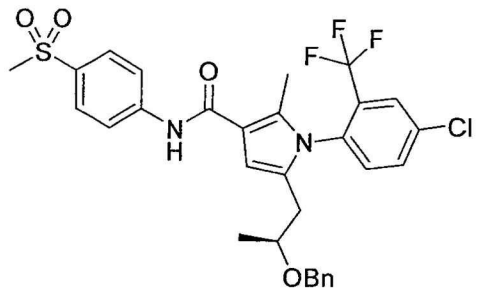
Os compostos a seguir (Tabela 7) foram preparados sendo reagidos com anilina A no processo semelhante ao (Exemplo Comparativo 63).



(Tabela 7)

Número de Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
64	Cl	F	5-[2-(benziloxi)etil]-1-(2-cloro-4-fluorfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z : 541 $[M+H]^+$.
65	Cl	Cl	5-[2-(benziloxi)etil]-1-(2,4-diclorofenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil(fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z : 557 $[M+H]^+$.
66	Me	F	5-[2-(benziloxi)etil]-1-(4-flúor-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB+) m/z : 521 $[M+H]^+$.
67	Me	Cl	5-[2-(benziloxi)etil]-1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsufonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB+) m/z : 535 $[M-H]^+$.
68	OCF_2H	F	5-[2-(benziloxi)etil]-1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorfenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB+) m/z : 572 $[M]^+$.

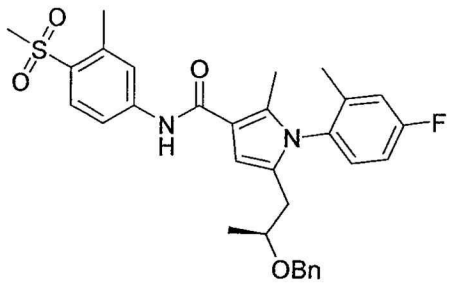
(Exemplo Comparativo 69) 5-[(2S)-2-(Benziloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (37 g, 75%) foi obtido a partir do composto (39 g, 81 mmols) do Exemplo Comparativo 45 e anilina A (14 g, 69 mmols) no processo do Exemplo Comparativo 60.

MS (FAB) m/z: 605 $[M+H]^+$.

(Exemplo Comparativo 70) 5-[(2S)-2-(Benziloxi)propil]-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

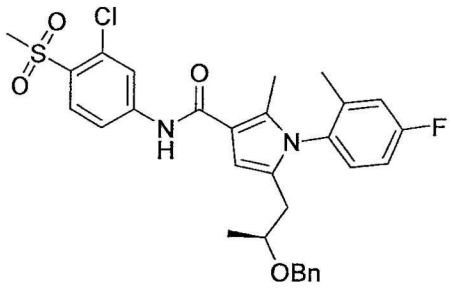


Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução do composto (0,55 g, 1,5 mmol) do Exemplo Comparativo 59 em cloreto de metileno (4,0 mL), cloreto de oxalila (0,15 mL, 1,7 mmol) foi adicionado, e após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente, cloreto de metileno foi destilado sob pressão reduzida. Tetra-hidrofurano (4,0 mL) foi adicionado ao resíduo, e o composto (0,28 g, 1,5 mmol) do Exemplo Comparativo 15 e di-isopropilaetilamina (0,63 mL, 3,6 mmols) foram sucessivamente adicionados, e a mistura foi agitada a 70°C durante a noite. Após a reação, tetra-hidrofurano foi destilado sob pressão reduzida. Após ácido clorídrico a 5 N

ter sido adicionado para acidificá-la, foi extraída com éter dietila. Após ter sido sucessivamente lavada com água, uma solução de carbonato de sódio aquosa saturada e salmoura saturada foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano) para fornecer o composto desejado (0,50 g, 63%) como um sólido.

MS (FAB) m/z: 549 $[M+H]^+$.

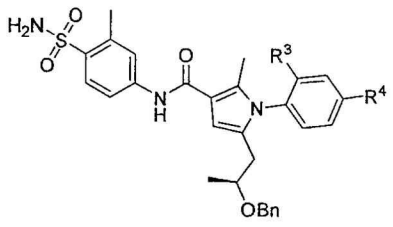
(Exemplo Comparativo 71) 5-[(2S)-2-(Benzilóxi)propil]-N-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto desejado (0,58 g, 78%) foi obtido como um sólido a partir do composto (0,55 g, 1,5 mol) do Exemplo Comparativo 59 e o composto (0,28 g, 1,4 mmol) do Exemplo Comparativo 17 no processo semelhante ao Exemplo Comparativo 70.

MS (FAB) m/z: 569 $[M+H]^+$.

Os compostos a seguir (Tabela 8) foram preparados reagindo com o composto do Exemplo Comparativo 12 no processo semelhante ao (Exemplo Comparativo 60).

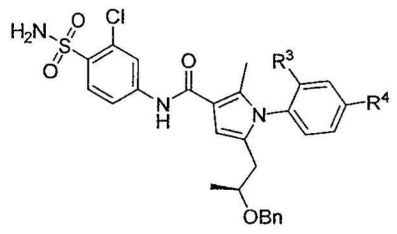


(Tabela 8)

Número de Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
72	CF_3	F	N-[4-(aminossulfonil)-3-metilfenil]-5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (0.6H, s), 7.56-7.45 (2.4H, m), 7.35-7.19 (6H, m), 7.15 (0.4H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 6.90 (0.6H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 6.30 (0.6H, s), 6.24 (0.4H, s), 4.79 (2H, s), 4.57 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.52 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 4.35 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 3.71-3.62 (0.4H, m), 3.58-3.49 (0.6H, m), 2.68 (3H, s), 2.65 (0.6H, dd, J = 15.6, 6.7 Hz), 2.49 (0.4H, dd, J = 15.6, 5.5 Hz), 2.33 (0.4H, dd, J = 15.6, 7.4 Hz), 2.23 (3H, s), 2.21 (0.6H, dd, J = 15.6, 5.9 Hz), 1.20 (1.2H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.8H, d, J = 5.9 Hz). MS (ESI) m/z: 604 $[M+H]^+$.
73	CF_3	Cl	N-[4-(aminossulfonil)-3-metilfenil]-5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 6.3, 2.4 Hz), 7.69-7.67 (1H, m), 7.60 (0.6H, s), 7.56-7.44 (2.4H, m), 7.36-7.18 (5H, m), 7.09 (0.4H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (0.6H, d, J = 8.6 Hz), 6.31 (0.6H, s), 6.24 (0.4H, s), 4.78 (2H, s), 4.57 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.52 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 3.71-3.62 (0.4H, m), 3.57-3.47 (0.6H, m), 2.68 (3H, s), 2.66 (0.6H, dd, J = 15.6, 6.7 Hz), 2.49 (0.4H, dd, J = 15.6, 5.5 Hz), 2.32 (0.4H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.23 (3H, s), 2.22 (0.6H, dd, J = 15.6, 5.5 Hz), 1.20 (1.2H, d, J = 6.3 Hz), 1.15 (1.8H, d, J = 6.3 Hz), MS (ESI) m/z: 620 $[M+H]^+$

(Tabela 8)				
Número de Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
74	OCF_3	Cl	N-[4-(aminossulfonil)-3-metilfenil]-5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetóxi)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.70-7.66 (1H, m), 7.60 (0.5H, s), 7.54 (0.5H, s), 7.51-7.44 (1.5H, m), 7.43-7.40 (0.5H, m), 7.35-7.26 (4H, m), 7.23-7.15 (2.5H, m), 6.90 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.31 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, s), 4.79 (2H, s), 4.52 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.51 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.67-3.53 (0.5H, m), 3.50-3.41 (0.5H, m), 2.68 (3H, s), 2.66 (0.5H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.46 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.38-2.30 (0.5H, m), 2.28 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.13 (1.5H, d, J = 5.9 Hz) MS (ESI) m/z: 636 $[M+H]^+$
75	Me	Cl	N-[4-(aminossulfonil)-3-metilfenil]-5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[4-cloro-2metilfenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.57 (0.6H, s), 7.54 (0.4H, s), 7.50-7.45 (1H, m), 7.36-7.17 (7H, m), 7.01 (0.4H, d, J = 8.2 Hz), 6.80 (0.6H, d, J = 8.2 Hz), 6.28 (0.6H, s), 6.25 (0.4H, s), 4.76 (2H, s), 4.50 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 3.61-3.52 (0.4H, m), 3.51-3.43 (0.6H, m), 2.69 (3H, s), 2.59 (0.6H, dd, J = 15.2, 7.0 Hz), 2.51-2.38 (0.8H, m), 2.28 (0.6H, dd, J = 15.2, 5.9 Hz), 2.24 (1.2H, s), 2.23 (1.8H, s), 1.89 (1.2H, s), 1.87 (1.8H, s), 1.18 (1.2H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.8H, d, J = 6.3 Hz) MS (ESI) m/z: 566 $[M+H]^+$

Os compostos a seguir (Tabela 9) foram preparados reagindo com anilina C no processo semelhante ao (Exemplo Comparativo 60).



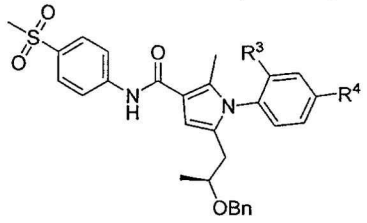
(Tabela 9)

Número de Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
76	OCF_3	Cl	N-[4-(aminossulfonil)-3-clorofenil]-5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetóxi)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10-7.73 (3H, m), 7.50-7.39 (3H, m), 7.37-7.15 (5.5H, m), 6.90 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.39 (0.5H, s), 6.32 (0.5H, s), 5.35-5.15 (2H, brs), 4.55-4.45 (1H, m), 4.36-4.28 (1H, m), 3.68-3.58 (0.5H, m), 3.50-3.40 (0.5H, m), 2.65 (0.5H, dd, J = 6.7, 15.3 Hz), 2.46 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.33 (0.5H, dd, J = 5.5, 15.3 Hz), 2.27 (1.5H, s), 2.26 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.13 (1.5H, d, J = 5.9 Hz).
77	OCF_3	F	N-[4-(aminossulfonil)-3-clorofenil]-5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetóxi)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (0.6H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (0.4H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (0.6H, s), 7.56 (0.4H, s), 7.48-7.42 (1H, m), 7.36-7.25 (4H, m), 7.25-6.92 (4H, m), 6.29 (0.6H, s), 6.22 (0.4H, s), 5.09 (2H, s), 4.56-4.49 (1H, m), 4.36-4.29 (1H, m), 3.67-3.58 (0.4H, m), 3.51-3.40 (0.6H, m), 2.65 (0.6H, dd, J = 6.3, 15.6 Hz), 2.46 (0.8H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (0.6H, dd, J = 5.6, 15.6 Hz), 2.28 (1.2H, s), 2.27 (1.8H, s), 1.18 (1.2H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.8H, d, J = 5.9 Hz).
78	Cl	F	N-[4-(aminossulfonil)-3-clorofenil]-5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-(2-cloro-4-fluorfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-	MS (ESI) m/z : 590 $[M+H]^+$.

(Tabela 9)

Número de Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
79	CF_3	F	N-[4-(aminossulfonil)-3-clorofenil]-5-[(2S)-2-(benziló-xi)propil]-1-[4-flúor-2-(trifluorme-til)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.08 (0.6H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (0.4H, d, J = 2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (0.6H, s), 7.58 (0.4H, s), 7.56-7.50 (1H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.36-7.19 (6H, m), 7.18-7.13 (0.4H, m), 6.94-6.88 (0.6H, m), 6.30 (0.6H, s), 6.23 (0.4H, s), 5.10 (2H, s), 4.60-4.50 (1H, m), 4.38-4.28 (1H, m), 3.71-3.62 (0.4H, m), 3.59-3.47 (0.6H, m), 2.65 (0.6H, dd, J = 7.4, 15.3 Hz), 2.48 (0.4H, dd, J = 5.1, 15.3 Hz), 2.32 (0.4H, dd, J = 7.4, 15.3 Hz), 2.26-2.18 (3.6H, m), 1.19 (1.2H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.8H, d, J = 5.9 Hz).
80	CF_3	Cl	N-[4-(aminossulfonil)-3-clorofenil]-5-[(2S)-2-(benziló-xi)propil]-1-[4-flúor-2-(trifluorme-til)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.08 (0.6H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (0.4H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (0.6H, s), 8.02 (0.4H, s), 7.83-7.77 (1H, m), 7.62 (0.6H, s), 7.57 (0.4H, s), 7.55-7.42 (2H, m), 7.32-7.22 (5H, m), 7.10 (0.4H, d, J = 8.3 Hz), 6.84 (0.6H, d, J = 8.3 Hz), 6.30 (0.6H, s), 6.23 (0.4H, s), 5.09 (2H, s), 4.60-4.50 (1H, m), 4.37-4.30 (1H, m), 3.71-3.63 (0.4H, m), 3.58-3.48 (0.6H, m), 2.65 (0.6H, dd, J = 6.8, 15.6 Hz), 2.48 (0.4H, dd, J = 5.4, 15.6 Hz), 2.32 (0.4H, dd, J = 7.3, 15.6 Hz), 2.27-2.18 (3.6H, m), 1.20 (1.2H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.8H, d, J = 6.4 Hz).

Os compostos a seguir (Tabela 10) foram preparados reagindo com anilina A no processo semelhante ao (Exemplo Comparativo 63).



(Tabela 10)

Número de Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
81	CF_3	F	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83-7.79 (2H, m), 7.68 (0.7H, s), 7.62 (0.3H, s), 7.55-7.51 (1H, m), 7.35-7.20 (6H, m), 7.16 (0.3H, dd, J = 8.8, 4.9 Hz), 6.90 (0.7H, dd, J = 8.6, 5.0 Hz), 6.31 (0.7H, s), 6.24 (0.3H, s), 4.57 (0.7H, d, J = 12.1 Hz), 4.53 (0.3H, d, J = 12.1 Hz), 4.35 (0.7H, d, J = 11.7 Hz), 4.33 (0.3H, d, J = 11.8 Hz), 3.70-3.62 (0.3H, m), 3.57-3.49 (0.7H, m), 3.06 (3H, s), 2.67 (0.7H, dd, J = 15.5, 6.9 Hz), 2.49 (0.3H, dd, J = 16.4, 5.3 Hz), 2.33 (0.3H, d, J = 15.4, 7.2 Hz), 2.25-2.20 (3.7H, m), 1.20 (0.9H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (2.1H, d, J = 6.3 Hz).
82	CF_3	H	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[2-(trifluormetil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z : 571 $[M+H]^+$.

(Tabela 10)

Número de Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
83	Me	F	5-[(2S)-2-(benziló-xi)propil]-1-(4-flúor-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfo-nil)fenil-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (0.5H, s), 7.64 (0.5H, s), 7.35-7.25 (3H, m), 7.24-7.18 (2H, m), 7.08-6.99 (1.5H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 6.87-6.82 (0.5H, m), 6.29 (0.5H, s), 6.26 (0.5H, s), 4.50 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.61-3.53 (0.5H, m), 3.52-3.44 (0.5H, m), 3.06 (3H, s), 2.60 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.0 Hz), 2.48 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.42 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.29 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.25 (1.5H, s), 2.24 (1.5H, s), 1.91 (1.5H, s), 1.89 (1.5H, s), 1.19 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 5.9 Hz) MS (ESI) m/z: 535 $[M+H]^+$.
84	OCF_2H	F	5-[(2S)-2-(benziló-xi)propil]-1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfo-nil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (0.5H, s), 7.63 (0.5H, s), 7.35-7.26 (3H, m), 7.23-7.16 (2.5H, m), 7.11 (0.5H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (0.5H, d, J = 9.0 Hz), 7.02-6.96 (1.5H, m), 6.32 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.28 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.24 (0.5H, s), 4.49 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.48 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.65-3.55 (0.5H, m), 3.48-3.38 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.53 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.46 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.37 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.29 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.3 Hz) MS (ESI) m/z: 587 $[M+H]^+$.

(Tabela 10)

Número de Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
85	OCF_2H	Cl	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-(4-cloro-2-(difluormetoxi)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (0.5H, s), 7.63 (0.5H, s), 7.38 (0.5H, d, J = 2.0 Hz), 7.34-7.23 (4.5H, m), 7.22-7.15 (2H, m), 7.13 (0.5H, d, J = 8.3 Hz), 6.91 (0.5H, d, J = 8.3 Hz), 6.31 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.29 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, s), 6.22 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 4.50 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 4.49 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 3.64-3.56 (0.5H, m), 3.47-3.39 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.1, 6.8 Hz), 2.51 (0.5H, dd, J = 15.6, 6.4 Hz), 2.47 (0.5H, dd, J = 15.6, 5.9 Hz), 2.38 (0.5H, dd, J = 15.1, 6.4 Hz), 2.29 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.4 Hz) MS (ESI) m/z: 603 $[M+H]^+$.

(Tabela 10)

Número de Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
86	OCF_3	F	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetóxi)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84-7.77 (2H, m), 7.65 (0.5H, s), 7.60 (0.5H, s), 7.35-7.25 (3H, m), 7.24-7.12 (3.5H, m), 7.10-7.01 (1H, m), 6.96 (0.5H, dd, J = 5.5, 8.6 Hz), 6.30 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, s), 4.55-4.48 (1H, m), 4.35-4.30 (1H, m), 3.66-3.57 (0.5H, m), 3.50-3.41 (0.5H, m), 3.06 (3H, s), 2.66 (0.5H, dd, J = 6.7, 15.6 Hz), 2.46 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (0.5H, dd, J = 5.9, 15.6 Hz), 2.28 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.18 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 5.9 Hz).
87	Cl	Me	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-(2-cloro-4-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.80 (1H, s), 7.69 (0.5H, s), 7.64 (0.5H, s), 7.40-7.08 (7.5H, m), 6.90 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.31 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, s), 4.47 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.36 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.67-3.57 (0.5H, m), 3.53-3.43 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.70 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.54 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.7 Hz), 2.45 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.43 (1.5H, s), 2.42 (1.5H, s), 2.35 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.29 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 5.9 Hz; MS (ESI) m/z: 551 $[M+H]^+$.

(Tabela 10)

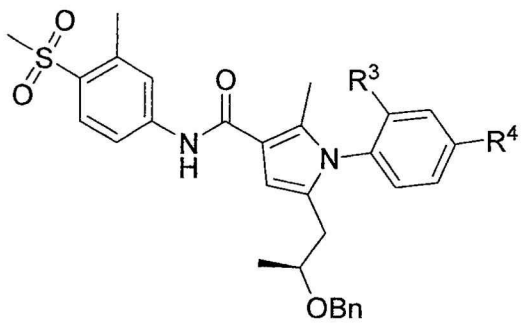
Número de Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
88	OCF_2H	Me	5-[(2S)-2-(benziló-xi)propil]-1-(2-(difluormetóxi)-4-metilfenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfo-nil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (0.5H, s), 7.62 (0.5H, s), 7.34-7.14 (5.5H, m), 7.12-7.06 (2H, m), 6.88 (0.5H, d, J = 7.8 Hz), 6.31 (0.5H, t, J = 72.7 Hz), 6.27 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, t, J = 72.7 Hz), 4.47 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.65-3.56 (0.5H, m), 3.51-3.42 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.68 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.57 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.47 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.46 (1.5H, s), 2.45 (1.5H, s), 2.38 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.30 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.3 Hz); MS (ESI) m/z: 583 $[M+H]^+$.
89	CF_2H	Cl	5-[(2S)-2-(benziló-xi)propil]-1-[4-cloro-2-(difluorme-til)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfo-nil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z : 587 $[M+H]^+$.

(Tabela 10)

Número de Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
90	CF_2H	F	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-(2-(difluormetil)-4-fluorfenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z : 571 $[M+H]^+$.
91	Cl	F	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-(2-cloro-4-fluorfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z : 555 $[M+H]^+$.
92	Me	Cl	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z : 551 $[M+H]^+$.

(Tabela 10)				
Número de Exemplo comparati-	R^3	R^4	Nome do Composto	MS e/ou espectro de ^{1}H-RMN
93	OCF_3	Cl	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetóxi)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z : 621 $[M+H]^+$.
94	Cl	Cl	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-(2,4-diclorofenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z : 571 $[M+H]^+$.
95	4-F-PhO	Cl	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(4-fluorfenóxi)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z : 647 $[M+H]^+$.
96	4-F-Ph	Cl	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-(5-cloro-4'-fluorbifenil-2-il)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z : 631 $[M+H]^+$.

Os compostos a seguir (Tabela 11) foram preparados reagindo com o composto do Exemplo Comparativo 15 no processo semelhante ao (Exemplo Comparativo 63).



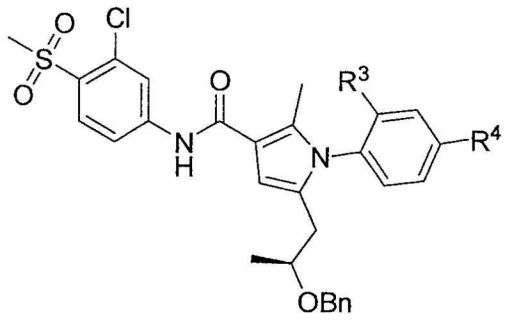
(Tabela 11)

Nº Exemplo Comparativo	R^3	R^4	Nome do composto	MS e / ou espectro de RMN-^{1}H
97	CF_3	Cl	5-[(2S)]-2-(benziló-xi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluorme-til)fenil]-2-metil-N-[3-metil]-4-(metilsulfo-nil)fenil-1H-	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.60 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36-7.18 (5H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.30 (1H, s), 4.56 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.57-3.48 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.23 (3H, s), 2.22 (1H, dd, J = 15.6, 5.9 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.3 Hz) MS (ESI) m/z: 619 $[M+H]^+$.
98	OCF_3	Cl	5-[(2S)]-2-(benziló-xi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetó-xi)fenil]-2-metil- -N-[3-metil]-4-(metilsulfo-nil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.44-7.40 (1H, m), 7.35-7.26 (4H, m), 7.23-7.16 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.30 (1H, s), 4.52 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.50-3.39 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.34 (1H, dd, J = 15.6, 5.9 Hz), 2.27 (3H, s), 1.13 (3H, d, J = 5.9 Hz) MS (ESI) m/z: 635 $[M+H]^+$.

(Tabela 11)

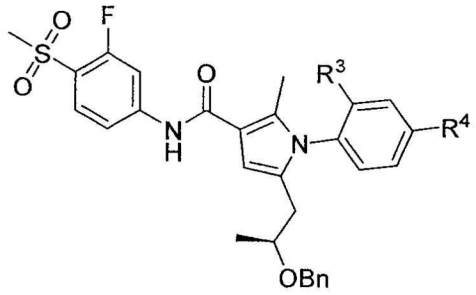
N° exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do composto	MS e/ou espectro de RMN-^{1}H
99	Cl	F	5-[(2S)]-2-(benziloxi)propil]-1-(2-cloro-4-fluorfenil)-2-metil-N-[3-metil]-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	**MS (FAB) m/z : 569 $[M+H]^+$.**
100	CF_2H	F	5-[(2S)]-2-(benziloxi)propil]-1-[2-difluormetil)-4-fluorfenil)-2-metil-N-[3-metil]-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	**MS (FAB) m/z : 585 $[M+H]^+$.**
101	OCF_2H	F	5-[(2S)]-2-(benziloxi)propil]-1-[2-difluormetóxi)-4-fluorfenil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	**MS (FAB) m/z : 601 $[M+H]^+$.**
102	CF_3	F	5-[(2S)]-2-(benziloxi)propil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	**MS (FAB) m/z : 603 $[M+H]^+$.**

Os compostos a seguir (Tabela 12) foram preparados reagindo com composto do Exemplo Comparativo 18 no processo semelhante ao (Exemplo Comparativo 63).



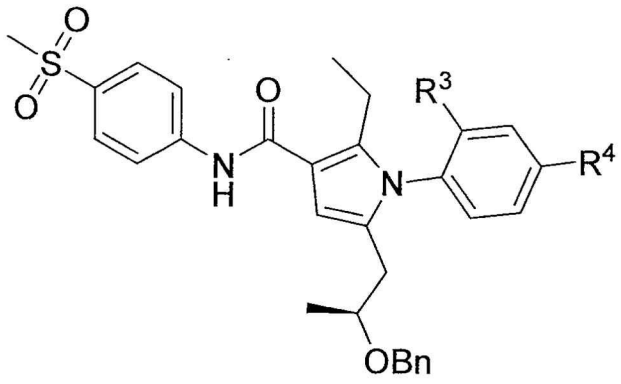
(Tabela 12)				
N° exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do composto	MS e/ou espectro de RMN-^{1}H
103	OCF_2H	F	5-[(2S)]-2-(benziloxi)propil]-N-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z : 621 $[M+H]^+$.
104	CF_3	F	5-[(2S)]-2-(benziloxi)propil]-N-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-1-[4-flúor-2 (trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z : 623 $[M+H]^+$.
105	Cl	F	5-[(2S)]-2-(benziloxi)propil]-1-[2-cloro-4-fluorfenil)-N-[3-cloro-4- (metilsulfonil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z : 589 $[M+H]^+$.

Os compostos a seguir (Tabela 13) foram preparados reagindo com o composto do Exemplo Comparativo 21 no processo semelhante ao (Examplo Comparativo 63).



(Tabela 13)				
N° Exemplo Comparativo	R^3	R^4	Nome do composto	ME e / ou espectro de RMN-^{1}H
106	CF_2H	F	5-[(2S)-2(benziloxi)propil]-1-[2-(difluormetil)-4-fluorfenil)-N-[3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z : 589 $[M+H]^+$.
107	OCF_2H	F	5-[(2S)-2(benziloxi)propil]-1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil)-N-[3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxiamida	MS (FAB) m/z : 605 $[M+H]^+$.
108	CF_3	F	5-[(2S)-2(benziloxi)propil]-N-[3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil]-1-[4-flúor-2(trifluormetil)fenil}-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 607 $[M+H]^+$
109	Cl	F	5-[(2S)-2(benziloxi)propil]-1-[2-cloro-4-fluorfenil)-N-[3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z : 573 $[M+H]^+$.

Os compostos a seguir (Tabela 14) foram preparados reagindo com anilina A no processo semelhante ao (Exemplo Comparativo 63).



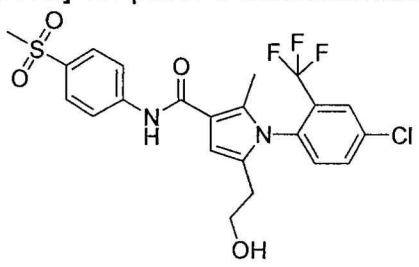
(Tabela 14)

N° Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do composto	MS e / ou espectro RMN-^{1}H
110	OCF_2H	F	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[2-(difluormetoxi)-4-fluorfenil)-2-etil-N-[-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z : 601 $[M+H]^+$.
111	Cl	F	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[2-cloro-4-fluorfenil)-2-etil-N-[-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z : 569 $[M+H]^+$.
112	Cl	Cl	5-[(2S)-2-(benziloxi)propil]-1-[2,4-diclorofenil)-2-etil-N-[-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, m), 7.82-7.79 (2H, m), 7.68 (0.4H, s), 7.63 (0.6H, s), 7.58 (0.6H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (0.4H, d, J = 2.4 Hz), 7.32-7.28 (4H, m), 7.22-7.16 (2.6H, m), 6.91 (0.4H, d, J = 8.8 Hz), 6.32 (0.4H, s), 6.25 (0.6H, s), 4.51 (0.4H, d, J = 12.0 Hz), 4.49 (0.6H, d, J = 12.0 Hz), 4.35 (0.6H, d, J = 12.0 Hz), 4.32 (0.4H, d, J = 12.0 Hz), 3.64-3.59 (0.6H, m), 3.48-3.43 (0.4H, m), 3.06 (3H, s), 2.86-2.75 (1H, m), 2.68-2.53 (1.6H, m), 2.49-2.39 (1H, m), 2.30 (0.4H, dd, J = 5.6, 15.2 Hz), 1.19 (0.6H, d, J = 6.0 Hz), 1.15 (0.6H, d, J = 6.4 Hz), 1.04-0.99 (3H, m).

(Tabela 14)

N° Exemplo comparativo	R^3	R^4	Nome do composto	MS e / ou espectro RMN-^{1}H
113	CF_3	Cl	5-[(2S)-2-(benziló-xi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluorme-til)fenil]-2-etil-N-[-4-(metilsulfo-nil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81-7.79 (3H, m), 7.67 (0.5H, s), 7.62 (0.5H, s), 7.53-7.50 (1H, m), 7.34-7.15 (5.5H, m), 6.91 (0.5H, d, J = 8.4), 6.30 (0.5H, s), 6.22(0.5H, s), 4.55 (0.5H, d, J = 12.4 Hz), 4.53 (0.5H, d, J = 11.6 Hz), 4.34 (0.5H, d, J = 12.4 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 3.69-3.64 (0.5H, m), 3.55-3.51 (0.5H, m), 3.10-2.97 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.64 (0.5H, dd, J = 15.6, 7.2 Hz), 2.47 (0.5H, dd, J = 15.6, 5.2 Hz), 2.30-2.04 (2H, m), 1.19 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.06-1.00 (3H, m).
114	CF_3	F	5-[(2S)-2-(benziló-xi)propil]-2-etil-1-[4-flúor-2-(trifluorme-til)fenil]-N-[-4-(metilsulfo-nil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.83-7.79 (2H, m), 7.68 (0.5H, s), 7.63 (0.5H, s), 7.54-7.51 (1H, m), 7.36-7.18 (6.5H, m), 6.91 (0.5H, d, J = 8.4), 6.30 (0.5H, s), 6.22 (0.5H, s), 4.58 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 4.54 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 4.36 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 4.32 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 3.70-3.65 (0.5H, m), 3.57-3.52 (0.5H, m), 3.11-2.99 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.6, 6.8 Hz), 2.48 (0.5H, dd, J = 15.6, 5.2 Hz), 2.31-2.15 (2H, m), 1.20 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 1.16 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.07-1.02 (3H, m).

(Exemplo 1) 1-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



Sob uma atmosfera de nitrogênio, a uma solução do composto

(77 g, 0,13 mmol) do Exemplo Comparativo 60 em clorofórmio (0,68 L), ácido metassulfônico (0,33 L, 5,0 mols) foi adicionado gradativamente, e a misutra foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Após a reação, a mistura foi derramada em um banho de gelo, e foi extraída com clorofórmio. Após a fase orgânica ter sido lavada sucessivamente com água e salmoura saturada, foi seca com sulfato de sódio e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (acetato de etila/hexano, 3:1, v/v) para fornecer o composto desejado (44 g, 67%) como um sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,83 (2H, dt, J = 9,0, 2,2 Hz), 7,73-7,70 (2H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 6,37 (1H, s), 3,81-3,74 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,59 (1H, dt, J = 15,7, 6,4 Hz), 2,42 (1H, dt, J = 15,7, 6,5 Hz), 2,27 (3H, s), 1,50 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 501 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 9,0 (Exemplo 1 - isômero A), 12,5 min (Exemplo 1 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

A resolução foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático

Exemplo 1 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,83 (2H, dt, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,78 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,38 (1H, s), 3,81-3,72 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,59 (1H, dt, J = 15,6, 6,6 Hz), 2,41 (1H, dt, J = 15,6, 6,4 Hz), 2,26 (3H, s), 1,61 (1H, t, J = 5,6 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{21}ClF_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, exigiu m/z: 501,0863, encontrou 501,0857.

Tempo de retenção: 9,0 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático].

$[\alpha]_D^{22}$: +3,8 (c=1,0, EtOH).

Exemplo 1 - isômero B

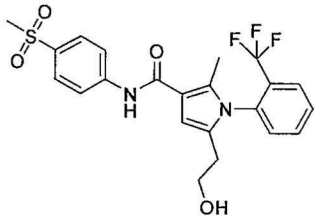
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,83 (2H, dt, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,74 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6.37 (1H, s), 3,81-3,71 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,59 (1H, dt, J = 15,6, 6,4 Hz), 2,41 (1H, dt, J = 15,6, 6,4 Hz), 2,27 (3H, s), 1,54 (1H, t, J = 5,7 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{21}ClF_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, exigiu m/z: 501,0863, encontrou 501,0863.

Tempo de retenção: 12,5 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 2) 5-(2-Hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



A uma solução do composto (1,0 g, 1,8 mmol) do Exemplo Comparativo 53 em metanol (20 mL), 20% de carbono-hidróxido de paládio (50% Molhado, 0,5 g) foram adicionados, a parte interna do sistema foi feita para uma atmosfera de hidrogênio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. Após a reação, a mistura de reação foi filtrada por Celite, e o filtrado foi concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer o composto do título (0,83 g, 99%).

MS (FAB) m/z: 467 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 5,6 min (Exemplo 2 - isômero A), 6,6 min (Exemplo 2 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH

[80:16:4 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 2 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92-7,82 (5H, m), 7,77-7,73 (2H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,37 (1H, s), 3,80-3,72 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,60 (1H, dt, J = 15,6, 6,6 Hz), 2,43 (1H, dt, J = 15,6, 6,4 Hz), 2,26 (3H, s), 1,57-1,55 (1H, m).

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{22}F_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 467,1252, encontrado 467,1217.

Tempo de retenção: 5,6 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{20}$: +4,3 (c=1,1, EtOH).

Exemplo 2 - isômero B

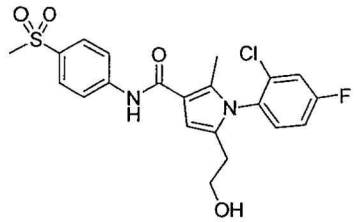
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92-7,82 (5H, m), 7,76-7,66 (3H, m), 7,30 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,39 (1H, s), 3,81-3,71 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,69 (1H, dt, J = 15,6, 6,6 Hz), 2,42 (1H, dt, J = 15,6, 6,3 Hz), 2,26 (3H, s), 1,65 (1H, br s).

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{22}F_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 467,1252, encontrado 467,1256.

Tempo de retenção: 6,6 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 3) 1-(2-Cloro-4-fluorfenil)-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



Sob uma atmosfera de hidrogênio, para uma solução do composto (0,60 g, 1,1 mmol) do Exemplo Comparativo 64 em cloreto de metileno (4 mL), tribrometo de boro (solução de cloreto de metileno a 1,0M, 3,3 mL, 3,3 mmols) foi adicionado em -40°C, e a mistura foi agitada na mesma tem-

peratura durante 1 hora. Depois da reação, água (5 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi sucessivamente lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois disso foi seca com sulfato de sódio, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel para produzir o composto desejado do título (0,38 g, 76%) como um sólido.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,8, 5,6 Hz), 7,20-7,15 (1H, m), 6,39 (1H, s), 3,72 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,06 (3H, s), 2,61-2,52 (2H, m), 2,30 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 451 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 13,7 min (Exemplo 3 - isômero A), 16,3 min (Exemplo 3 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC6, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático]

Exemplo 3 - isômero A

MS (ESI) m/z: 451 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 13,7 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático].

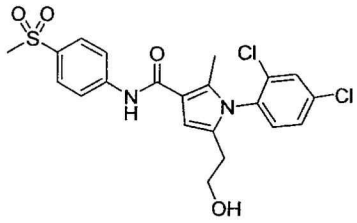
Exemplo 3 - isômero B

MS (ESI) m/z: 451 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 16,3 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático].

(Exemplo 4) 1-(2,4-Diclorofenil)-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,38 g, 90%) foi obtido a partir do composto (0,50 g, 0,90 mmol) do Exemplo Comparativo 65 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 467 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 8,0 min (Exemplo 4 - isômero A), 11,1 min (Exemplo 4 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC6, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático]

Exemplo 4 - isômero A

MS (ESI) m/z: 467 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 8,0 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático].

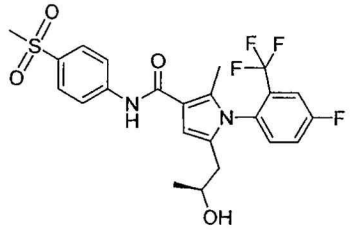
Exemplo 4 - isômero B

MS (ESI) m/z: 467 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 11,4 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático].

(Exemplo 5) 1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,55 g, 88%) foi obtido a partir do compos-

to (0,74 g, 1,3 mmol) do Exemplo Comparativo 81 no processo similar ao Exemplo 2.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (0,7H, s), 7,74 (0,3H, s), 7,61-7,57 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 6,39 (0,7H, s), 6,38 (0,3H, s), 4,07-3,98 (0,3H, m), 3,88-3,79 (0,7H, m), 3,08 (3H, s), 2,52-2,43 (1H, m), 2,33-2,19 (4H, m), 1,71 (0,7H, d, J = 3,5 Hz), 1,62 (0,3H, d, J = 3,9 Hz), 1,20 (0,9H, d, J = 5,9 Hz), 1,16 (2,1H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 499,1315, encontrado 499,1319.

Tempo de retenção: 6,3 min (Exemplo 5 - isômero A), 9,7 min (Exemplo 5 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 5 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (2H, dt, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,78 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,40 (1H, s), 3,89-3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,29 (1H, dd, J = 15,3, 3,9 Hz), 2,26 (3H, s), 1,75 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1.16 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 499,1315, encontrado 499,1300.

Tempo de retenção: 6,3 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -3,9° (c=1,1, EtOH).

Exemplo 5 - isômero B

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (2H, dt, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,78 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,47-7,41

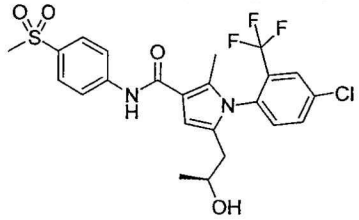
(1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 4,7 Hz), 6,40 (1H, s), 4,06-3,98 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,8, 4,1 Hz), 2,26 (3H, s), 2,22 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,69 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 499,1315, encontrado 499,1286.

Tempo de retenção: 9.7 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 6) 1-[4-Cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,13 g, 68%) foi obtido a partir do composto (0,22 g, 0,37 mmol) do Exemplo Comparativo 69 no processo similar ao Exemplo 1.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,87-7,81 (3H, m), 7,73-7,70 (2H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 6,39 (0,6H, s), 6,38 (0,4H, s), 4,06-3,99 (0,4H, m), 3,87-3,81 (0,6H, m), 3,05 (3H, s), 2,51-2,44 (1H, m), 2,32-2,20 (4H, m), 1,69-1,63 (1H, m), 1,20 (1,2H, d, J = 6,3 Hz), 1.17 (1,8H, d, J = 3,6 Hz).

MS (FAB) m/z: 515 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 6,4 min (Exemplo 6 - isômero A), 10,0 min (Exemplo 6 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 6 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91-7,81 (6H, m), 7,71 (1H, dd, J

= 8,2, 2,3 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 6,43 (1H, s), 3,88-3,79 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,5, 8,8 Hz), 2,29 (1H, dd, J = 15,6, 3,9 Hz), 2,25 (3H, s), 1,84 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}ClF_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 515,1019, encontrado 515,1001.

Tempo de retenção: 6,4 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -2,0 (c=1,0, EtOH).

Exemplo 6 - isômero B

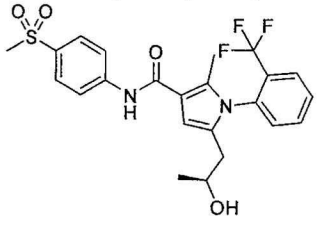
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, dt, J = 9,0, 2,1 Hz), 7,86-7,81 (3H, m), 7,78 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 6,40 (1H, s), 4,06-3,98 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,4, 4,1 Hz), 2,26 (3H, s), 2,21 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,68 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}ClF_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 515,1019, encontrado 515,1002.

Tempo de retenção: 10,0 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 7) 5-[(2S)-2-Hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-[2-(trifluormetil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (1,1 g, 89%) foi obtido a partir do composto (1,4 g, 2,5 mmols) do Exemplo Comparativo 82 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 481 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 4,7 min (Exemplo 7 - isômero A), 6,0 min (Exemplo 7 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 7 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,93-7,88 (3H, m), 7,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,78-7,67 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,40 (1H, s), 3,86-3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,4, 8,8 Hz), 2,33-2,26 (4H, m), 1,75 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}F_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 481,1409, encontrado 481,1393.

Tempo de retenção: 4,7 min.

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{20}$: -3,2 (c=1.1, EtOH).

Exemplo 7 - isômero B

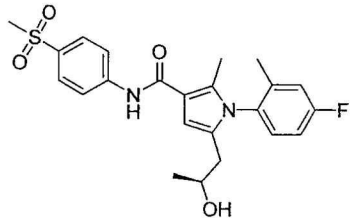
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92-7,80 (6H, m), 7,77-7,72 (1H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,40 (1H, s), 4,05-3,98 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,27-2,21 (4H, m), 1,70 (1H, br s), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}F_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 481,1409, encontrado 481,1401.

Tempo de retenção: 6,0 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 8) 1-(4-flúor-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (1,2 g, 99%) foi obtido a partir do composto (1,4 g, 2,7 mmols) do Exemplo Comparativo 83 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 445 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 5,8 min (Exemplo 8 - isômero A), 7,5 min (Exemplo 8 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 8 - isômero A

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 7,16-7,01 (3H, m), 6,40 (1H, s), 3,87-3,78 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,40 (1H, dd, J = 15,2, 8,8 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 15,2, 4,4 Hz), 2,26 (3H, s), 1,94 (1H, s), 1,72 (1H, brs), 1.15 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{26}FN_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 445,1597, encontrado 445,1593.

Tempo de retenção: 5,8 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -9,7° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 8 - isômero B

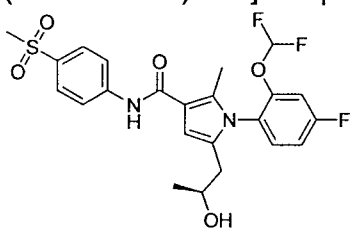
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 7,16-7,00 (3H, m), 6,40 (1H, s), 3,89-3,78 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,45 (1H, dd, J = 15,2, 4,4 Hz), 2,34 (1H, dd, J = 15,2, 8,6 Hz), 2,26 (3H, s), 1,95 (1H, s), 1,66 (1H, brs), 1,17 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{26}FN_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 445,1597, encontrado 445,1605.

Tempo de retenção: 7,5 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 9) 1-[2-(Difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (1.1 g, 97%) foi obtido a partir do composto (1,4 g, 2,3 mmol) do Exemplo Comparativo 84 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 497 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 4,6 min (Exemplo 9 - isômero A), 6,3 min (Exemplo 9 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 9 - isômero A

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, s), 7,29-7,24 (1H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,13-7,07 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 72,3 Hz), 6,38 (1H, s), 3,88-3,79 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,30 (3H, s), 1,67 (1H, brs), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}F_3N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 497,1358, encontrado 497,1350.

Tempo de retenção: 4,6 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -12,6° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 9 - isômero B

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, s), 7,31-7,27 (1H, m), 7,20-7,14 (1H, m), 7,13-7,07

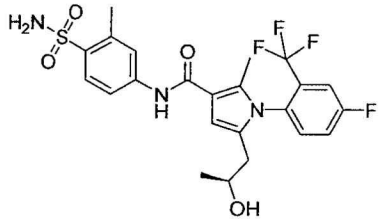
(1H, m), 6,42 (1H, t, J = 72,0 Hz), 6,39 (1H, s), 3,94-3,84 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,50 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,38 (1H, dd, J = 15,2, 8,6 Hz), 2,38 (3H, s), 1,66 (1H, brs), 1,16 (3H, d, J = 6,4 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}F_3N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 497,1358, encontrado 497,1374.

Tempo de retenção: 6,3 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 10) N-[4-(Aminossulfonil)-3-metilfenil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,29 g, 72%) foi obtido a partir do composto (0,47 g, 0,78 mmol) do Exemplo Comparativo 72 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 514 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 3,4 min (Exemplo 10 - isômero A), 5,0 min (Exemplo 10 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 10 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 7,51-7,40 (2H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 6,42 (1H, s), 4,91 (2H, s), 3,88-3,78 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,45 (1H, dd, J = 15,6, 9,0 Hz), 2,29 (1H, dd, J = 15,6, 3,9 Hz), 2,25 (3H, s), 1,67 (1H, brs), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}F_4N_3O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário:

514,1424, encontrado 514,1432.

Tempo de retenção: 3,4 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático].

Exemplo 10 - isômero B

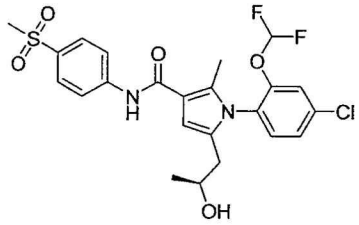
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 8,6, 3,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 6,37 (1H, s), 4,74 (2H, s), 4,07-3,97 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,49 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,26 (3H, s), 2,22 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,62 (1H, brs), 1,19 (3H, d, J = 6,4 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}F_4N_3O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 514,1424, encontrado 514,1441.

Tempo de retenção: 5,0 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 11) 1-[4-Cloro-2-(difluormetóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,31 g, 80%) foi obtido a partir do composto (0,57 g, 0,94 mmol) do Exemplo Comparativo 85 no processo similar ao Exemplo 1.

MS (FAB) m/z: 513 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 4,8 min (Exemplo 11 - isômero A), 6,6 min (Exemplo 11 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 11 - isômero A

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, s), 7,45-7,42 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,40 (1H, t, J = 72,0 Hz), 6,39 (1H, s), 3,88-3,79 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,43 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,31 (3H, s), 1,67 (1H, brs), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}ClF_2N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 513,1063, encontrado 513,1071.

Tempo de retenção: 4,8 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -11,0° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 11 - isômero B

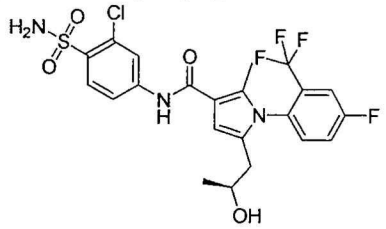
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, s), 7,44-7,41 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,41 (1H, t, J = 72,0 Hz), 6,39 (1H, s), 3,95-3,84 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,50 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,38 (1H, dd, J = 15,2, 8,6 Hz), 2,31 (3H, s), 1,66 (1H, brs), 1,16 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}ClF_2N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 513,1081, encontrado 513,1071.

Tempo de retenção: 6,6 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 12) N-[4-(Aminossulfonil)-3-clorofenil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,19 g, 67%) foi obtido a partir do composto (0,31 g, 0,52 mmol) do Exemplo Comparativo 79 no processo similar ao Exemplo 3.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,89 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,13 (1H, s), 7,95 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 7,91 (0,4H, s), 7,90 (0,6H, s), 7,87 (0,6H, s), 7,85 (0,4H, s), 7,83-7,77 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J = 4,9, 8,8 Hz), 7,46 (2H, s), 6,73 (1H, s), 4,57 (0,6H, d, J = 4,9 Hz), 4,55 (0,4H, d, J = 4,4 Hz), 3,75-3,68 (1H, m), 2,43 (0,6H, dd, J = 5,9, 15,1 Hz), 2,28-2,16 (0,8H, m), 2,15 (1,8H, s), 2,14 (1,2H, s), 2,03 (0,6H, dd, J = 6,8, 15,1 Hz), 1,05 (1,2H, d, J = 6,4 Hz), 0,99 (1,8H, d, J = 6,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 534 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 3,4 min (Exemplo 12 - isômero A), 4,9 min (Exemplo 12 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 12 - isômero A

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,03 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 2,9, 8,3 Hz), 7,48-7,40 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 6,49 (1H, s), 5,37 (2H, s), 3,87-3,78 (1H, brs), 2,43 (1H, dd, J = 8,8, 15,6 Hz), 2,30-3,20 (4H, m), 2,13 (1H, s), 1,13 (3H, d, J = 5,9 Hz).

MS (ESI) m/z: 534 $[M+H]^+$

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{20}ClF_4N_3NaO_4S$ $[M+Na]^+$, m/z necessário: 556,0697, encontrado 556,0719

Tempo de retenção: 3,3 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -3,8° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 12 - isômero B

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,05 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,97-7,88 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 2,9, 8,3 Hz), 7,49-7,40 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 6,45 (1H, s), 5,31 (2H, s), 4,08-3,98 (1H, brs), 2,45 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,27-2,15 (4H, m), 1,96 (1H, s), 1,17 (3H, d, J = 5,9 Hz).

MS (ESI) m/z: 534 $[M+H]^+$

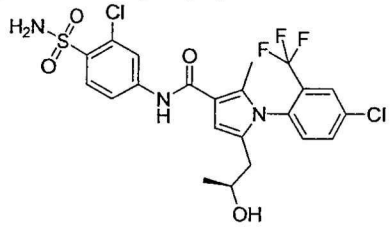
HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{20}ClF_4N_3NaO_4S$ $[M+Na]^+$, m/z necessário: 556,0697, encontrado 556,0716

Tempo de retenção: 4,9 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: +3,3° (c=0,75, EtOH).

(Exemplo 13) N-[4-(Aminossulfonil)-3-clorofenil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,26 g, 88%) foi obtido a partir do composto (0,25 g, 0,39 mmol) do Exemplo Comparativo 80 no processo similar ao Exemplo 3.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,89 (0,6H, s), 9,88 (0,4H, s), 8,15-8,08 (2H, m), 8,03-7,98 (1H, m), 7,93-7,84 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,44 (2H, brs), 6,74 (1H, s), 4,57 (0,6H, d, J = 4,4 Hz), 4,55 (0,4H, d, J = 4,4 Hz), 3,76-3,65 (1H, m), 2,43 (0,6H, dd, J = 5,9, 15,1 Hz), 2,30-2,17 (0,8H, m), 2,15 (1,8H, s), 2,14 (1,2H, s), 2,04 (0,6H, dd, J = 6,8, 15,1 Hz), 1,05 (1,2H, d, J = 5,4 Hz), 0,99 (1,8H, d, J = 6,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 550 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 3,4 min (Exemplo 13 - isômero A), 5,0 min (Exemplo 13 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 13 - isômero A

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,89 (1H, s), 8,13 (1H, d, J =

2,4 Hz), , 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,93-7,83 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50-7,41 (2H, brs), 6,74 (1H, s), 4,57 (1H, d, J = 4,4 Hz), 3,75-3,65 (1H, m), 2,43 (1H, dd, J = 5,9, 15,1 Hz), 2,15 (3H, s), 2,04 (1H, dd, J = 6,8, 15,1 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 550 $[M+H]^+$

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{20}Cl_2F_3N_3NaO_4S$ $[M+Na]^+$, m/z necessário: 572,04014, encontrado 572,0414

Tempo de retenção: 3,4 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático].

Exemplo 13 - isômero B

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,88 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), , 8,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,93-7,83 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49-7,41 (2H, brs), 6,74 (1H, s), 4,55 (1H, d, J = 4,4 Hz), 3,76-3,67 (1H, m), 2,30-2,17 (2H, m), 2,14 (3H, s), 1,05 (3H, d, J = 5,4 Hz).

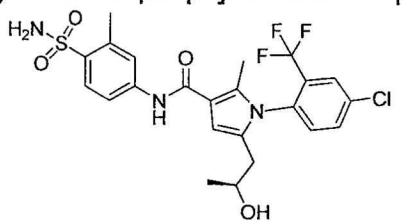
MS (ESI) m/z: 550 $[M+H]^+$

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{20}Cl_2F_3N_3NaO_4S$ $[M+Na]^+$, m/z necessário: 572,04014, encontrado 572,0392

Tempo de retenção: 5,0 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 14) N-[4-(Aminossulfonil)-3-metilfenil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,36 g, 73%) foi obtido a partir do composto (0,67 g, 0,92 mmol) do Exemplo Comparativo 73 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (FAB) m/z: 530 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 3,4 min (Exemplo 14 - isômero A), 5,0 min (Exemplo 14 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 14 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92 (1H, s), 7,84 (2H, dd, J = 5,5, 3,1 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,48-7,42 (1H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,47 (1H, s), 5,10 (2H, s), 3,87-3,74 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,43 (1H, dd, J = 15,6, 9,0 Hz), 2,30-2,21 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,16 (1H, brs), 1,13 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}ClF_3N_3O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 530,1128, encontrado 530,1141.

Tempo de retenção: 3,4 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -2,7° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 14 - isômero B

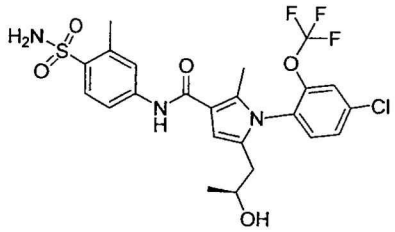
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,76 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50-7,44 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,42 (1H, s), 4,92 (2H, s), 4,07-3,97 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 3,9 Hz), 2,25 (3H, s), 2,20 (1H, dd, J = 15,6, 9,0 Hz), 1,85 (1H, brs), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}ClF_3N_3O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 530,1128, encontrado 530,1130.

Tempo de retenção: 5,0 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 15) N-[4-(Aminossulfonil)-3-metilfenil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,54 g, 88%) foi obtido a partir do composto (0,72 g, 1,1 mmol) do Exemplo Comparativo 74 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (FAB) m/z: 546 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 3,3 min (Exemplo 15 - isômero A), 4,7 min (Exemplo 15 isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 15 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51-7,43 (3H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,43 (1H, s), 4,93 (2H, s), 3,86-3,75 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,40 (1H, dd, J = 15,6, 8,2 Hz), 2,37 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,30 (3H, s), 1,88 (1H, brs), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}ClF_3N_3O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 546,1077, encontrado 546,1089.

Tempo de retenção: 3,3 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -7,6° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 15 - isômero B

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51-7,43 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,42 (1H, s), 4,90 (2H, s), 4,02-3,90 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,30 (3H, s), 1,83 (1H, brs), 1,17

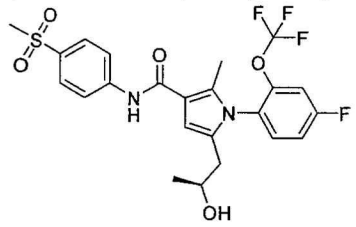
(3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}ClF_3N_3O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 546,1077, encontrado 546,1088.

Tempo de retenção: 4,7 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 16) 1-[4-flúor-2-(trifluormetóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,10 g, 79%) foi obtido a partir do composto (0,15 g, 0,25 mmol) do Exemplo Comparativo 86 no processo similar ao Exemplo 3.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,37-7,29 (1H, m), 7,26-7,16 (2H, m), 6,41 (1H, s), 4,00-3,91 (0,5H, m), 3,87-3,77 (0,5H, m), 3,05 (3H, s), 2,51-2,28 (5H, m), 1,73-1,65 (1H, m), 1.17 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,15 (1,5H, d, J = 6,4 Hz).

MS (AP) m/z: 515 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 3,9 min (Exemplo 16 - isômero A), 5,1 min (Exemplo 16 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]"

Exemplo 16 - isômero A

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,86-7,81 (3H, m), 7,32 (1H, dd, J = 5,4, 8,8 Hz), 7,26-7,16 (2H, m), 6,42 (1H, s), 3,87-3,77 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 8,3, 15,6 Hz), 2,38 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,30 (3H, s), 1,77 (1H, s), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 515 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 3,9 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -3,6° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 16 - isômero B

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,85-7,78 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J = 5,9, 8,8 Hz), 7,25-7,16 (2H, m), 6,41 (1H, s), 4,00-3,91 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 4,4, 15,6 Hz), 2,34 (1H, dd, J = 8,8, 15,6 Hz), 2,30 (3H, s), 1,75 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,4 Hz)

MS (ESI) m/z: 515 $[M+H]^+$

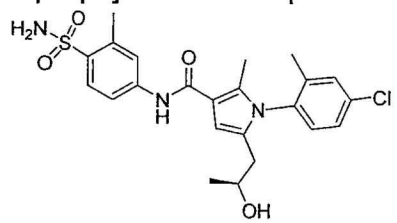
HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}F_4N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 515,1264, encontrado 515,1285

Tempo de retenção: 5,1 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -1,0° (c=0,50, EtOH).

(Exemplo 17) N-[4-(Aminossulfonil)-3-metilfenil]-1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,48 g, 79%) foi obtido a partir do composto (0,75 g, 1,3 mmol) do Exemplo Comparativo 75 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (FAB) m/z: 476 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 5,1 min (Exemplo 17 - isômero A), 8,3 min (Exemplo 17 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 17 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,35-7,30 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,40 (1H, s), 4,85 (2H, s), 3,87-3,77 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,39 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,26 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,82 (1H, brs), 1,14 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{27}ClN_3O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 476,1411, encontrado 476,1425.

Tempo de retenção: 5,1 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -6,9° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 17 - isômero B

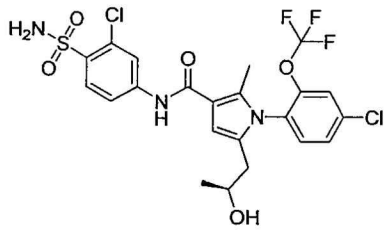
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,44 (1H, s), 5,01 (2H, s), 3,89-3,78 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,43 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,25 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,61 (1H, brs), 1,14 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{27}ClN_3O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 476,1411, encontrado 476,1425.

Tempo de retenção: 8,3 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 18) N-[4-(Aminossulfonil)-3-clorofenil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,27 g, 83%) foi obtido a partir do composto (0,38 g, 0,58 mmol) do Exemplo Comparativo 76 no processo similar ao Exemplo 3.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,05 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 8,6 H1z), 7,91 (0,5H, s), 7,89 (0,5H, s), 7,51-7,44 (3H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,03-3,93 (0,5H, m), 3,86-3,77 (0,5H, m), 2,50-2,44 (5H, m), 2,00-1,86 (1H, m), 1.17 (1,5H, d, J = 6,3 Hz), 1,14 (1,5H, d, J = 6,3 Hz).

MS (ESI) m/z: 566 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 3,3 min (Exemplo 18 - isômero A), 4,7 min (Exemplo 18 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 18 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,85 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,44 (1H, s), 5,29-5,18 (2H, brs), 3,89-3,77 (1H, m), 2,43-2,17 (5H, m), 1,90 (1H, s), 1,14 (3H, d, J = 6,3 Hz).

MS (ESI) m/z: 566 $[M+H]^+$

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{20}Cl_2F_3N_3NaO_5S$ $[M+Na]^+$, m/z necessário: 588,0351, encontrado 588,0374

Tempo de retenção: 3,3 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático].

Exemplo 18 - isômero B

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,86 (1H, s), 7,51-7,43 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,44 (1H, s), 5,30 (2H, s), 4,02-3,92 (1H, m), 2,46 (1H, dd, J = 4,3, 15,6 Hz), 2,37-2,26 (4H, m), 1,88 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,3 Hz).

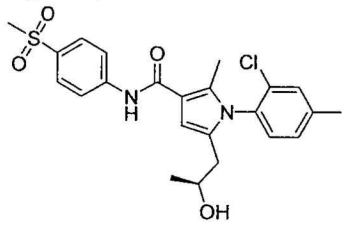
MS (ESI) m/z: 566 $[M+H]^+$

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{20}Cl_2F_3N_3NaO_5S$ $[M+Na]^+$, m/z necessário: 588,0351, encontrado 588,0364

Tempo de retenção: 4,7 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 19) 1-(2-Cloro-4-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,56 g, 80%) foi obtido a partir do composto (0,84 g, 1,5 mmol) do Exemplo Comparativo 87 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 461 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 5,6 min (Exemplo 19 - isômero A), 7,0 min (Exemplo 19 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 19 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,25-7,21 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,39 (1H, s), 3,86-3,76 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,6, 8,2 Hz), 2,45 (3H, s), 2,40 (1H, dd, J = 15,6, 4,7 Hz), 2,29 (3H, s), 1,73 (1H,

brs), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{26}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 461,1302, encontrado 461,1284.

Tempo de retenção: 5,6 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -26,6° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 19 - isômero B

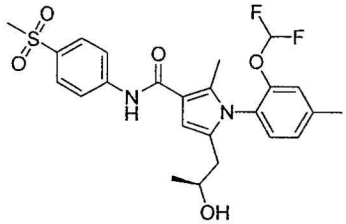
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,25-7,21 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,39 (1H, s), 3,89-3,77 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,49 (1H, dd, J = 15,3, 4,3 Hz), 2,45 (3H, s), 2,38 (1H, dd, J = 15,3, 8,6 Hz), 2,30 (3H, s), 1,74 (1H, brs), 1.14 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{26}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 461,1302, encontrado 461,1296.

Tempo de retenção: 7,0 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 20) 1-[2-(Difluormetóxi)-4-metilfenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,87 g, 98%) foi obtido a partir do composto (1,0 g, 0,78 mmol) do Exemplo Comparativo 88 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (ESI) m/z: 493 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 4,7 min (Exemplo 20 - isômero A), 6,1 min (Exemplo 20 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 20 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H, s), 7,20-7,15 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,38 (1H, t, J = 72,7 Hz), 6,37 (1H, s), 3,88-3,76 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,44 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,30 (3H, s), 1,73 (1H, brs), 1,14 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{27}F_2N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 493,1609, encontrado 493,1587.

Tempo de retenção: 4,7 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -13,4° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 20 - isômero B

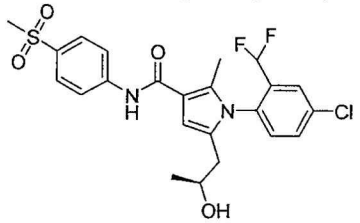
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H, s), 7,20-7,11 (3H, m), 6,39 (1H, t, J = 72,7 Hz), 6,38 (1H, s), 3,92-3,82 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,50 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,47 (3H, s), 2,39 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,30 (3H, s), 1,73 (1H, brs), 1,15 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{27}F_2N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 493,1609, encontrado 493,1598.

Tempo de retenção: 6,1 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 21) 1-[4-Cloro-2-(difluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,50 g, 80%) foi obtido a partir do composto (0,74 g, 1,3 mmol) do Exemplo Comparativo 89 no processo similar ao Exemplo 1.

MS (FAB) m/z: 497 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 5,5 min (Exemplo 21 - isômero A), 7,8 min (Exemplo 21 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 21 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,85-7,81 (4H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,45 (1H, s), 6,10 (1H, t, J = 54,4 Hz), 3,89-3,81 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,39-2,36 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,75 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}ClF_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 497,1113, encontrado 497,1109

Tempo de retenção: 5,5 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{21}$: +16° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 21 - isômero B

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,85-7,79 (4H, m), 7,65-7,62 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,43 (1H, s), 6,07 (1H, t, J = 54,4 Hz), 3,96-3,88 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,27 (3H, s), 1,65 (1H, br s), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

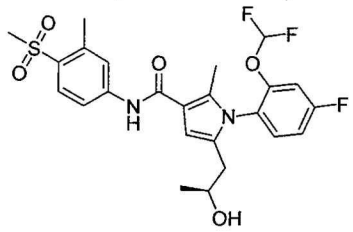
HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}ClF_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 497,1113, encontrado 497,1126.

Tempo de retenção: 7,8 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH

[75:20:5 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 22) 1-[2-(Difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,27 g, 86%) foi obtido a partir do composto (0,37 g, 0,62 mmol) do Exemplo Comparativo 101 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 511 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 4,5 min (Exemplo 22 - isômero A), 7,0 min (Exemplo 22 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 22 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,29-7,24 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,13-7,07 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 71,9 Hz), 6,36 (1H, s), 3,86-3,79 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,43 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,30 (3H, s), 1,65 (1H, d, J = 3,1 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{26}F_3N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 511,1515, encontrado 511,1489.

Tempo de retenção: 4,5 min

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

Exemplo 22 - isômero B

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, s), 7,53 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,28 (1H, dd, J =

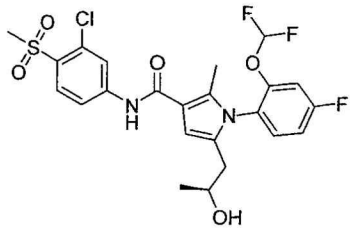
9,0, 5,9 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,12-7,07 (1H, m), 6,42 (1H, t, J = 71,7 Hz), 6,37 (1H, s), 3,92-3,84 (1H, m), 3,07 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,49 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz) , 2,37 (1H, dd, J = 15,4, 8,4 Hz), 2,30 (3H, s), 1,66 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{26}F_3N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 511,1515, encontrado 511,1504.

Tempo de retenção: 7,0 min

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 23) N-[3-Cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,11 g, 42%) foi obtido a partir do composto (0,30 g, 0,48 mmol) do Exemplo Comparativo 103 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 531 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 4,4 min (Exemplo 23 - isômero A), 7,1 min (Exemplo 23 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

Exemplo 23 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,13-7,07 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 71,7 Hz), 6,37 (1H, s), 3,87-3,81 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,42 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,30

(3H, s), 1,67 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}ClF_3N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 531,0968, encontrado 531,0960.

Tempo de retenção: 4,4 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{21}$: -12° (c=0,53, EtOH).

Exemplo 23 - isômero B

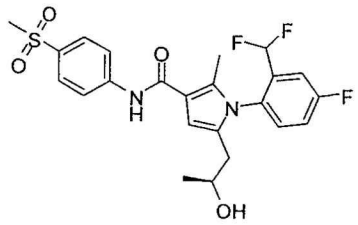
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,78 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 7,31-7,26 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,13-7,07 (1H, m), 6,42 (1H, t, J = 71,7 Hz), 6,38 (1H, s), 3,93-3,85 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz) , 2,37 (1H, dd, J = 15,4, 8,4 Hz), 2,30 (3H, s), 1,69 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}ClF_3N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 531,0968, encontrado 531,0968.

Tempo de retenção: 7,1 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 24) 1-[2-(Difluormetil)-4-fluorfenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,29 g, 90%) foi obtido a partir do composto (0,38 g, 0,67 mmol) do Exemplo Comparativo 90 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 481 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 4,5 min (Exemplo 24 - isômero A), 6,0 min (Exemplo 24 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH

[75:20:5 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 24 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,85-7,81 (3H, m), 7,54 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,39-7,33 (1H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,10 (1H, t, J = 53,6 Hz), 3,90-3,81 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,39-2,36 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,71 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}F_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 481,1409, encontrado 481,1416.

Tempo de retenção: 4,5 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{21}$: +14° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 24 - isômero B

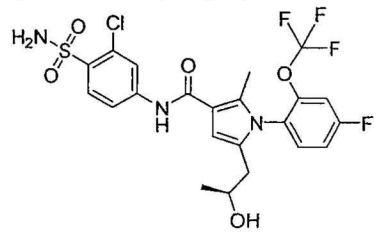
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,39-7,34 (1H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 6,42 (1H, s), 6,06 (1H, t, J = 53,2 Hz), 3,97-3,89 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 15,4, 8,4 Hz), 2,27 (3H, s), 1,62 (1H, d, J = 4,3 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{24}F_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 481,1409, encontrado 481,1421.

Tempo de retenção: 6,0 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 25) N-[4-(Aminosulfonil)-3-clorofenil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,14 g, 78%) foi obtido a partir do composto (0,22 g, 0,36 mmol) do Exemplo Comparativo 77 no processo similar ao Exemplo 3.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (0,6H, d, J = 2,0 Hz), 7,72 (0,4H, d, J = 2,4 Hz), 7,57-7,51 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 6,66 (0,4H, s), 6,65 (0,6H, s), 3,90-3,75 (1H, m), 2,58 (0,4H, dd, J = 6,7, 15,3 Hz), 2,41 (0,6H, d, J = 6,7 Hz), 2,34-2,23 (4H, m), 1.14 (1,2H, d, J = 6,3 Hz), 1,10 (1,8H, d, J = 6,3 Hz).

MS (ESI) m/z: 550 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 3,3 min (Exemplo 25 - isômero A), 4,5 min (Exemplo 25 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 25 - isômero A

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,05 (1H, s), 7,99-7,90 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 5,3, 8,3 Hz), 7,25-7,16 (2H, m), 6,48 (1H, s), 5,34 (2H, s), 3,58-3,55 (1H, m), 2,49-2,32 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,02 (1H, s), 1,13 (3H, d, J = 5,9 Hz).

MS (ESI) m/z: 550 $[M+H]^+$

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{20}ClF_4N_3NaO_5S$ $[M+Na]^+$, m/z necessário: 572,0646, encontrado 572,0675

Tempo de retenção: 3,3 min

Condição de HPLC quiral: LC-1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -3,8° (c=0,75, EtOH).

Exemplo 25 - isômero B

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,06 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 5,9, 8,8 Hz),

7,24-7,15 (2H, m), 6,50 (1H, s), 5,48 (2H, s), 4,03-3,92 (1H, m), 2,42 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,35-2,15 (5H, m), 1,14 (3H, d, J = 5,9 Hz).

MS (ESI) m/z: 550 $[M+H]^+$

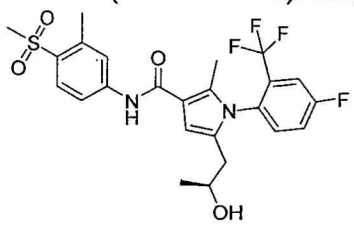
HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{20}ClF_4N_3NaO_5S$ $[M+Na]^+$, m/z necessário: 572,0646, encontrado 572,0674

Tempo de retenção: 4,6 min

Condição de HPLC quiral: LC-1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: +0,14° (c=0,50, EtOH).

(Exemplo 26) 1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,11 g, 51%) foi obtido a partir do composto (0,25 g, 0,42 mmol) do Exemplo Comparativo 102 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 513 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 5,6 min (Exemplo 26 - isômero A), 8,4 min (Exemplo 26 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 26 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 6,39 (1H, s), 3,88-3,79 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,32-2,25 (4H, m), 1,76 (1H, br s), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{25}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 513,1471, encontrado 513,1458.

Tempo de retenção: 5,6 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{20}$: -5,5° (c=1,1, EtOH).

Exemplo 26 - isômero B

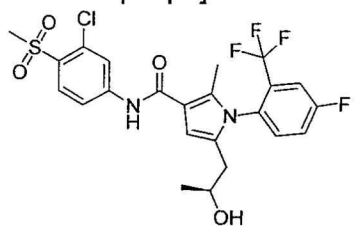
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 6,37 (1H, s), 4,06-3,99 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,26 (3H, s), 2,22 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,64 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{25}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 513,1471, encontrado 513,1472.

Tempo de retenção: 8,4 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 27) N-[3-Cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,48 g, 87%) foi obtido a partir do composto (0,64 g, 1,0 mmol) do Exemplo Comparativo 104 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (FAB) m/z: 533 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 4,8 min (Exemplo 27 - isômero A), 7,8 min (Exemplo 27 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 27 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,89 (1H, s), 7,61-7,56 (2H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,43 (1H, s), 3,88-3,80 (1H, m), 3,26 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,31-2,24 (4H, m), 1,86 (1H, br s), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{22}ClF_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 533,0925, encontrado 533,0973.

Tempo de retenção: 4,8 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{20}$: -4,4° (c=0,93, EtOH).

Exemplo 27 - isômero B

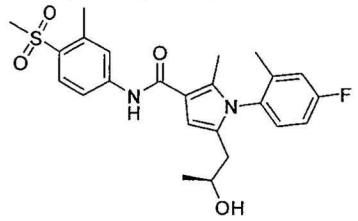
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,80 (1H, s), 7,60-7,54 (2H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,40 (1H, s), 4,07-3,99 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,6, 3,9 Hz), 2,25 (3H, s), 2,21 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,71 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,19 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{22}ClF_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 533,0925, encontrado 533,0945.

Tempo de retenção: 7,8 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 28) 1-(4-flúor-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,21 g, 50%) foi obtido a partir do composto (0,50 g, 0,91 mmol) do Exemplo Comparativo 70 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 459 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 8,3 min (Exemplo 28 - isômero A), 9,7 min (Exemplo 28 -isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC2, eluente: hexano-EtOH [50:50 (v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [65:28:7 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 28 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,15-7,01 (3H, m), 6,39 (1H, s), 3,87-3,78 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,40 (1H, dd, J = 15,2, 8,6 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,27 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,75 (1H, d, J = 2,7 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{28}FN_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 459,1754, encontrado 459,1742.

Tempo de retenção: 8,3 min

Condição de HPLC quiral: LC2, eluente: hexano-EtOH [50:50 (v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{21}$: -8,8° (c=1,1, EtOH).

Exemplo 28 - isômero B

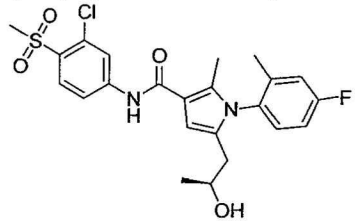
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,15-7,01 (3H, m), 6,38 (1H, s), 3,88-3,80 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,45 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,33 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,26 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,66 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{28}FN_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 459,1754, encontrado 459,1774.

Tempo de retenção: 9,7 min

Condição de HPLC quiral: LC2, eluente: hexano-EtOH [50:50 (v/v), isocrático].

(Exemplo 29) N-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-1-(4-flúor-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,37 g, 76%) foi obtido a partir do composto (0,58 g, 1,0 mmol) do Exemplo Comparativo 71 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (FAB) m/z: 479 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 9,1 min (Exemplo 29 - isômero A), 10,3 min (Exemplo 29 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC2, eluente: hexano-EtOH [60:40 (v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC4, eluente: hexano-EtOH [60:40 (v/v), isocrático]

Exemplo 29 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,15-7,01 (3H, m), 6,39 (1H, s), 3,87-3,79 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,39 (1H, dd, J = 15,2, 8,6 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 15,2, 4,1 Hz), 2,26 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,74 (1H, d, J = 3,1 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{25}ClFN_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 479,1208, encontrado 479,1198.

Tempo de retenção: 9,1 min

Condição de HPLC quiral: LC2, eluente: hexano-EtOH [60:40 (v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{21}$: -9,0° (c=1,1, EtOH).

Exemplo 29 - isômero B

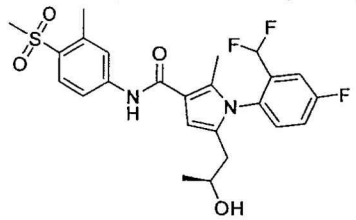
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,15-7,01 (3H, m), 6,39 (1H, s), 3,89-3,80 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,45 (1H, dd, J = 15,3, 4,3 Hz), 2,33 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,26 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,68 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{25}ClFN_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 479,1208, encontrado 479,1210.

Tempo de retenção: 10,3 min

Condição de HPLC quiral: LC2, eluente: hexano-EtOH [60:40 (v/v), isocrático].

(Exemplo 30) 1-[2-(Difluormetil)-4-fluorfenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,30 g, 96%) foi obtido a partir do composto (0,37 g, 0,64 mmol) do Exemplo Comparativo 100 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 495 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 4,6 min (Exemplo 30 - isômero A), 6,9 min (Exemplo 30 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 30 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,72 (1H, s), 7,56-7,52 (2H, m), 7,39-7,33 (1H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 6,42 (1H, s), 6,09 (1H, t, J = 54,4 Hz), 3,89-3,81 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,39-2,35 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,69 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,16

(3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{26}F_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 495,1565, encontrado 495,1550.

Tempo de retenção: 4,6 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: +13° (c=1,3, EtOH).

Exemplo 30 - isômero B

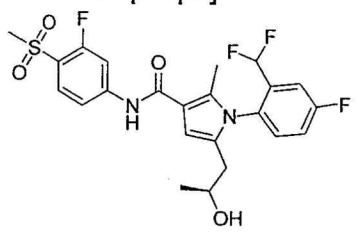
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39-7,33 (1H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 6,41 (1H, s), 6,06 (1H, t, J = 54,2 Hz), 3,96-3,88 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,4, 4,5 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 15,6, 8,2 Hz), 2,27 (3H, s), 1,60 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{26}F_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 495,1565, encontrado 495,1564.

Tempo de retenção: 6,9 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 31) 1-[2-(Difluormetil)-4-fluorfenil]-N-[3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,22 g, 96%) foi obtido a partir do composto (0,27 g, 0,47 mmol) do Exemplo Comparativo 106 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 499 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 6,5 min (Exemplo 31 - isômero A), 8,5 min (Exemplo 31 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH

[80:16:4 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 31 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,96 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 7,88-7,83 (2H, m), 7,55 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,39-7,33 (1H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 6,44 (1H, s), 6,10 (1H, t, J = 54,2 Hz), 3,90-3,82 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,39-2,35 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,72 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 499,1315, encontrado 499,1325.

Tempo de retenção: 6,5 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: +14° (c=1,2, EtOH).

Exemplo 31 - isômero B

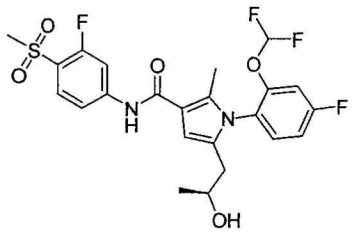
1H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,97 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,2, 8,2 Hz), 7,81 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,40-7,34 (1H, m), 7,30-7,26 (2H, m), 6,42 (1H, s), 6,06 (1H, t, J = 54,9 Hz), 3,97-3,89 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,27 (3H, s), 1,61 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 499,1315, encontrado 499,1314.

Tempo de retenção: 8,5 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 32) 1-[2-(Difluormetóxi)-4-fluorfenil]-N-[3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,31 g, 98%) foi obtido a partir do composto (0,37 g, 0,60 mmol) do Exemplo Comparativo 107 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (FAB) m/z: 515 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 6,5 min (Exemplo 32 - isômero A), 8,9 min (Exemplo 32 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 32 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,98 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 7,87 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,80 (1H, s), 7,30-7,24 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,13-7,07 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 71,7 Hz), 6,38 (1H, s), 3,88-3,80 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,42 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,30 (3H, s), 1,69 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{22}F_4N_2NaO_5S$ $[M+Na]^+$, m/z necessário: 537,1083, encontrado 537,1093.

Tempo de retenção: 6,5 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{20}$: -11° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 32 - isômero B

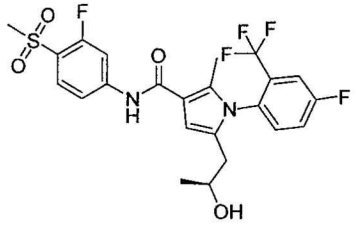
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,98 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,6, 8,2 Hz), 7,81 (1H, s), 7,30-7,26 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 9,0, 2,3 Hz), 7,13-7,07 (1H, m), 6,42 (1H, t, J = 71,7 Hz), 6,38 (1H, s), 3,93-3,85 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,37 (1H, dd, J =

15,4, 8,4 Hz), 2,30 (3H, s), 1,67 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz). HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}F_4N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 515,1264, encontrado 515,1270.

Tempo de retenção: 8,9 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 33) N-[3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,44 g, 90%) foi obtido a partir do composto (0,58 g, 0,96 mmol) do Exemplo Comparativo 108 no processo similar ao Exemplo 2.

MS (ESI) m/z: 517 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 5,4 min (Exemplo 33 - isômero A), 8,5 min (Exemplo 33 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 33 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,98 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 7,90-7,81 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,48-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,40 (1H, s), 3,89-3,79 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,28 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,26 (3H, s), 1,76 (1H, brs), 1,16 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{21}F_5N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 517,1220, encontrado 517,1192.

Tempo de retenção: 5,4 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{20}$: -3,4° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 33 - isômero B

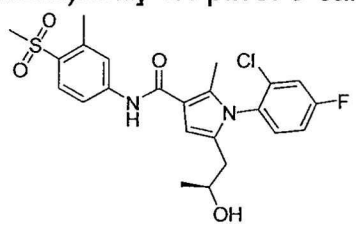
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,98 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 7,90-7,81 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,40 (1H, s), 4,09-3,98 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,25 (3H, s), 2,21 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,70 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{21}F_5N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 517,1220, encontrado 517,1196.

Tempo de retenção: 8,5 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 34) 1-(2-Cloro-4-fluorfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,25 g, 93%) foi obtido a partir do composto (0,32 g, 0,57 mmol) do Exemplo Comparativo 99 no processo similar ao Exemplo 3. A mistura obtida foi oticamente solucionada sob a seguinte condição para produzir um único isômero.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 7,8, 2,7 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,6, 5,4 Hz), 7,20-7,15 (1H, m), 6,38 (1H, s), 3,87-3,78 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,1, 8,2 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 15,2, 4,7 Hz), 2,30 (3H, s), 1,69 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,2 Hz).

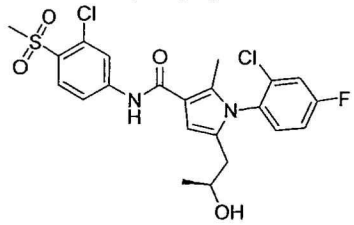
HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{25}ClFN_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 479,1208, encontrado 479,1200.

Tempo de retenção: 6,1 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{20}$: -26° (c=1,0, EtOH).

(Exemplo 35) 1-(2-Cloro-4-fluorfenil)-N-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,27 g, 88%) foi obtido a partir do composto (0,36 g, 0,60 mmol) do Exemplo Comparativo 105 no processo similar ao Exemplo 3. A mistura obtida foi oticamente solucionada sob a seguinte condição para produzir um único isômero.

Condição de HPLC quiral: LC4, eluente: hexano-EtOH [60:40 (v/v), isocrático]

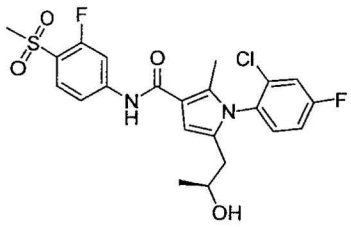
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,12 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,72 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37-7,14 (3H, m), 6,38 (1H, s), 3,87-3,79 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,49-2,35 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,66 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,17 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{22}Cl_2FN_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 499,0728, encontrado 499,0700.

Tempo de retenção: 8,5 min

Condição de HPLC quiral: LC2, eluente: hexano-EtOH [60:40 (v/v), isocrático].

(Exemplo 36) 1-(2-Cloro-4-fluorfenil)-N-[3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,20 g, 98%) foi obtido a partir do composto (0,24 g, 0,42 mmol) do Exemplo Comparativo 109 no processo similar ao Exemplo 3. A mistura obtida foi oticamente solucionada sob a seguinte condição para produzir um único isômero.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,00 (1H, dd, J = 12,5, 1,9 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,6, 8,2 Hz), 7,77 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,32-7,25 (2H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 6,38 (1H, s), 3,86-3,79 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,3, 7,8 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 15,3, 4,7 Hz), 2,29 (3H, s), 1,67 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,17 (3H, d, J = 5,9 Hz).

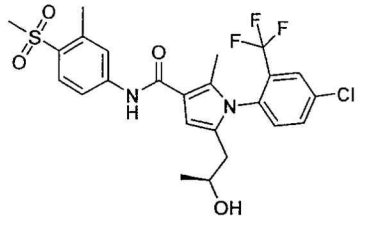
HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{22}ClF_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 483,0957, encontrado 483,0941.

Tempo de retenção: 6,7 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{21}$: -25° (c=1,2, EtOH).

(Exemplo 37) 1-[4-Cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,45 g, 91%) foi obtido a partir do composto (0,58 g, 0,94 mmol) do Exemplo Comparativo 97 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 529 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 4,3 min (Exemplo 37 - isômero A), 6,2 min

(Exemplo 37 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição para somente isolar Exemplo 37-isômero A.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 37 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77-7,68 (3H, m), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,39 (1H, s), 3,89-3,79 (1H, m), 3,07 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,29 (1H, dd, J = 15,6, 3,9 Hz), 2,26 (3H, s), 1,73 (1H, brs), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

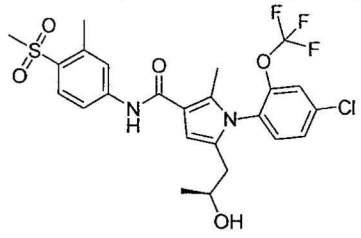
HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{25}ClF_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 529,1176, encontrado 529,1160.

Tempo de retenção: 4,3 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -3,5° (c=1,0, EtOH).

(Exemplo 38) 1-[4-Cloro-2-(trifluormetóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,44 g, 86%) foi obtido a partir do composto (0,59 g, 0,93 mmol) do Exemplo Comparativo 98 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 545 $[M+H]^+$

Tempo de retenção: 3,9 min (Exemplo 38 - isômero A), 5,7 min (Exemplo 38 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH

[70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição para somente isolar Exemplo 38 - isômero A.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 38 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,67 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,51-7,48 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,39 (1H, s), 3,87-3,76 (1H, m), 3,07 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,38 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,30 (3H, s), 1,67 (1H, brs), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

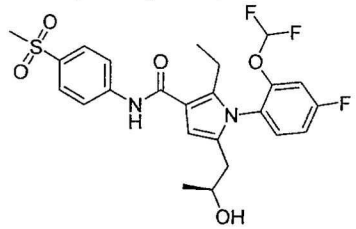
HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{25}ClF_3N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 545,1125, encontrado 545,1107.

Tempo de retenção: 3,9 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -8,7° (c=1,0, EtOH).

(Exemplo 39) 1-[2-(Difluormetóxi)-4-fluorfenil]-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,37 g, 98%) foi obtido a partir do composto (0,44 g, 0,73 mmol) do Exemplo Comparativo 110 no processo similar ao Exemplo 2. A mistura obtida foi oticamente solucionada sob a seguinte condição para produzir um único isômero.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [85:12:3 (v/v/v), isocrático]

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J = 8,8, 5,7 Hz), 7,28-7,25 (1H, m),

7,19-7,15 (1H, m), 7,11-7,07 (1H, m), 6,44 (1H, t, J = 71,8 Hz), 6,37 (1H, s), 3,88-3,80 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,91-2,82 (1H, m), 2,62-2,53 (1H, m), 2,40 (2H, d, J = 6,7 Hz), 1,69 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz).

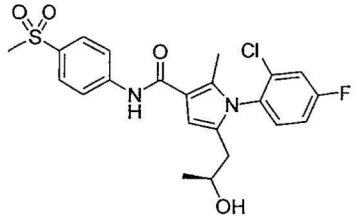
HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{26}F_3N_2O_5S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 511,1515, encontrado 511,1503.

Tempo de retenção: 6,3 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{21}$: +2,4° (c=1.1, EtOH).

(Exemplo 40) 1-(2-Cloro-4-fluorfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (2,9 g, 83%) foi obtido a partir do composto (4,2 g, 7,6 mmols) do Exemplo Comparativo 91 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 465 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 8,3 min (Exemplo 40 - isômero A), 9.6 min (Exemplo 40 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC6, eluente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 40 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92 (2H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,84 (2H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,34-7,24 (2H, m), 6,39 (1H, s), 3,86-3,78 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,49-2,36 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,65 (1H, d, J = 4,0 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 465 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 8,7 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrático].

Exemplo 40 - isômero B

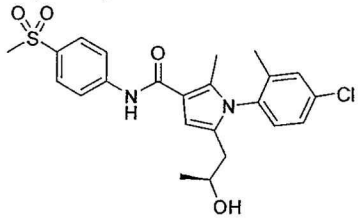
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92 (2H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,84 (2H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,34-7,24 (2H, m), 6,39 (1H, s), 3,86-3,78 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,52-2,35 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,65 (1H, d, J = 4,0 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 465 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 10,4 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 41) 1-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (1,2 g, 84%) foi obtido a partir do composto (1,7 g, 3,1 mmols) do Exemplo Comparativo 92 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 461 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 6,0 min (Exemplo 41 - isômero A), 7,1 min (Exemplo 41 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC6, eluente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 41 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H,

d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,38 (1H, s), 3,87-3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,43-2,29 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,67.

MS (ESI) m/z: 461 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 6,0 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrático].

Exemplo 41 - isômero B

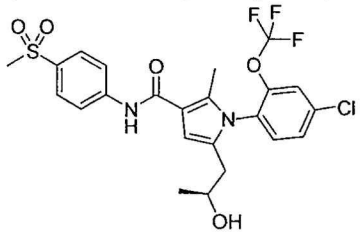
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,38 (1H, s), 3,87-3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,43-2,29 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,67.

MS (ESI) m/z: 461 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 7,2 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 42) 1-[4-Cloro-2-(trifluormetóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (1,2 g, 64%) foi obtido a partir do composto (2,2 g, 3,6 mmols) do Exemplo Comparativo 93 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 531 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 7,3 min (Exemplo 42 - isômero A), 9,1 min (Exemplo 42 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [75:25 (v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC8, eluente: EtOH-MeOH [75:25

(v/v), isocrático]

Exemplo 42 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,52-7,45 (2H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 6,39 (1H, s), 4,02-3,92 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,51 (1H, dd, J = 15,6, 4,4 Hz), 2,38-2,33 (1H, m), 2,31 (3H, s), 1,60 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 531 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 7,7 min

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [75:25 (v/v), isocrático].

Exemplo 42 - isômero B

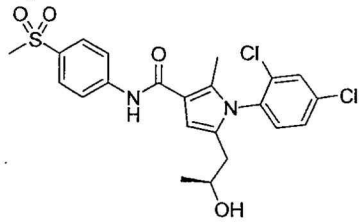
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,52-7,45 (2H, m), 6,39 (1H, s), 3,88-3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,52-2,36 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,60 (1H, d, J = 4,4 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 531 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 9,2 min

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [75:25 (v/v), isocrático].

(Exemplo 43) 1-(2,4-Diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,27 g, 80%) foi obtido a partir do composto (0,40 g, 0,7 mmol) do Exemplo Comparativo 94 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 481 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 12,2 min (Exemplo 43 - isômero A), 17,0 min (Exemplo 43 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50

(v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC6, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático]

Exemplo 43 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92 (2H, m), 7,83 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 2,4), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,0), 6,40 (1H, s), 3,85-3,80 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,6, 8,4 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 15,2, 4,8 Hz), 2,30 (3H, s), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 481 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 12,2 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático].

Exemplo 43 - isômero B

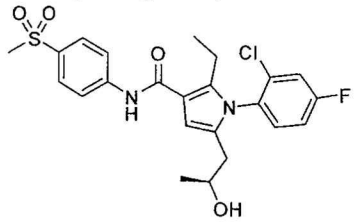
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, m), 7,83 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 2,0), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,0), 6,40 (1H, s), 3,88-3,84 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,2, 3,8 Hz), 2,36 (1H, dd, J = 15,6, 8,8 Hz), 2,30 (3H, s), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 481 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 17,0 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático].

(Exemplo 44) 1-(2-Cloro-4-fluorfenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (1,0 g, 50%) foi obtido a partir do composto (2,3 g, 4,0 mmols) do Exemplo Comparativo 111 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 479 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 10,17 min (Exemplo 44 - isômero A), 13,56 min (Exemplo 44 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático].

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC8, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático].

Exemplo 44 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,95 (2H, m), 7,85 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,37-7,32 (2H, m), 7,20-7,16 (1H, m), 6,40 (1H, s), 3,92-3,88 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,93-2,83 (1H, m), 2,59-2,50 (1H, m), 2,46 (1H, dd, J = 15,2, 3,6 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 15,2, 8,8 Hz), 1,71 (1H, br s), 1,17 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 479 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 11,17 min.

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático].

Exemplo 44 - isômero B

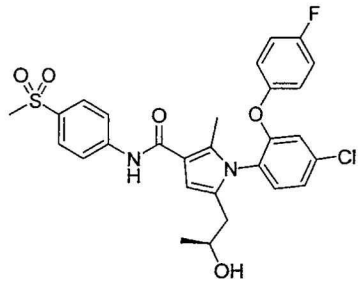
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, m), 7,83 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,37-7,32 (2H, m), 7,25-7,15 (1H, m), 6,39 (1H, s), 3,85-3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,88-2,78 (1H, m), 2,66-2,56 (1H, m), 2,45 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 15,2, 4,0 Hz), 1,67 (1H, d, J = 3,2 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 479$[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 13,56 min.

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático].

(Exemplo 45) 1-[4-Cloro-2-(4-fluorphenoxy)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,90 g, 70%) foi obtido a partir do composto (1,5 g, 2,3 mmols) do Exemplo Comparativo 95 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 557 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 9,5 min (Exemplo 45 - isômero A), 15,8 min (Exemplo 45 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC6, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático]

Exemplo 45 - isômero A

MS (ESI) m/z: 557 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 9,4 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático].

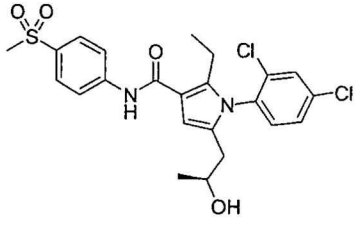
Exemplo 45 - isômero B

MS (ESI) m/z: 557 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 15,8 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático].

(Exemplo 46) 1-(2,4-Diclorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,38 g, 84%) foi obtido a partir do composto (0,54 g, 0,92 mmol) do Exemplo Comparativo 112 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 495 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 8,1 min (Exemplo 46 - isômero A), 12,6 min (Exemplo 46 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC8, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático]

Exemplo 46 - isômero A

MS (ESI) m/z: 495 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 8,1 min.

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático].

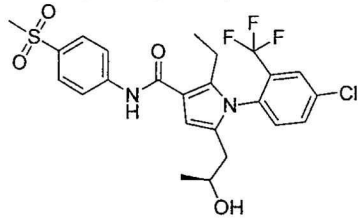
Exemplo 46 - isômero B

MS (ESI) m/z: 495 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 12,6 min

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrático].

(Exemplo 47) 1-[4-Cloro-2-(trifluormetil)fenil]-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,68 g, 81%) foi obtido a partir do composto (1,0 g, 1,6 mmol) do Exemplo Comparativo 113 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 529 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 9,1 min (Exemplo 47 - isômero A), 11,3 min

(Exemplo 47 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC6, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático]

Exemplo 47 - isômero A

MS (ESI) m/z: 529 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 9,1 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático].

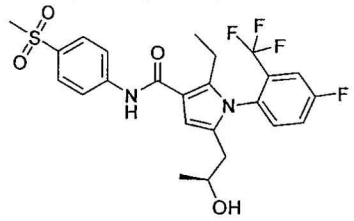
Exemplo 47 - isômero B

MS (ESI) m/z: 529 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 11,3 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático].

(Exemplo 48) 2-etil-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,38 g, 34%) foi obtido a partir do composto (1,3 g, 2,2 mmols) do Exemplo Comparativo 114 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 513 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 16,5 min (Exemplo 48 - isômero A), 23,8 min (Exemplo 48 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH [isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC6, eluente: EtOH [isocrático]

Exemplo 48 - isômero A

MS (ESI) m/z: 513 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 16,6 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH [isocrático].

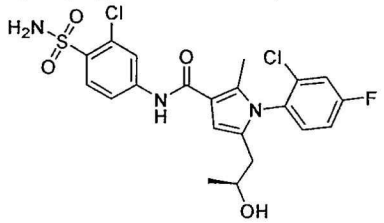
Exemplo 48 - isômero B

MS (ESI) m/z: 513 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 23,3 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH [isocrático].

(Exemplo 49) N-[4-(Aminossulfonil)-3-clorofenil]-1-(2-cloro-4-fluorfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,32 g, 47%) foi obtido a partir do composto (0,80 g, 1,4 mmol) do Exemplo Comparativo 78 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 500 $[M+ H]^+$.

Tempo de retenção: 7,3 min (Exemplo 49 - isômero A), 8,9 min (Exemplo 49 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC6, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático]

Exemplo 49 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,40-7,15 (2H, m), 6,37 (1H, s), 5,06 (2H, s), 3,86-3,77 (1H, m), 2,49-2,32 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,64 (1H, d, J = 4,0 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 500 $[M+ H]^+$.

Tempo de retenção: 8,9 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50

(v/v), isocrático].

Exemplo 49 - isômero B

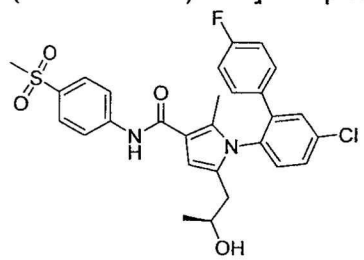
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,40-7,15 (2H, m), 6,37 (1H, s), 5,06 (2H, s), 3,86-3,77 (1H, m), 2,49-2,32 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,66-1,63 (1H, m), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 500 $[M- H]^-$.

Tempo de retenção: 7,3 min

Condição de HPLC quiral: LC5, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático].

(Exemplo 50) 1-(5-Cloro-4'-fluorbifenil-2-il)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (0,32 g, 47%) foi obtido a partir do composto (0,50 g, 0,79 mmol) do Exemplo Comparativo 96 no processo similar ao Exemplo 3.

MS (ESI) m/z: 541 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 11,2 min (Exemplo 50 - isômero A), 19,8 min (Exemplo 50 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC8, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático]

Exemplo 50 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,98-6,96 (4H, m), 6,22 (1H, s), 3,82-3,73 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,23-2,19 (2H, m), 1,46 (1H, d, J = 4,4

Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 541 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 11,2 min

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático].

Exemplo 50 - isômero B

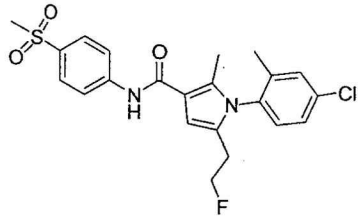
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,99-6,97 (4H, m), 6,22 (1H, s), 3,82-3,73 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,25-2,21 (2H, m), 1,48 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 541 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 19,8 min

Condição de HPLC quiral: LC7, eluente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrático].

(Exemplo 51) 1-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(2-fluoretil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



1-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (6,8 g, 92%) foi obtida a partir do composto (8,9 g, 17 mmols) do Exemplo Comparativo 67 no processo similar ao Exemplo 3. MS (ES+) m/z: 447 $[M+H]^+$.

Para uma solução de trifluoreto de bis(2-metoxietil)amino enxofre (11 ml, 61 mmols) em diclorometano (200 ml), uma solução do supracitado 1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (6,8 g, 15 mmols) em diclorometano (200 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi despejada em uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio resfriada até 0°C, e a mistura foi agitada em temperatura

ambiente por 15 minutos. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e depois disso foi seca com sulfato de magnésio, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano-hexano:acetato de etila=4:1) para produzir o composto do título (3,8 g, 56%) como um sólido.

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{23}ClFN_2O_3S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 449,1102, encontrado 449,1116.

Tempo de retenção: 8,4 min (Exemplo 51 - isômero A), 12,8 min (Exemplo 51 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 51 - isômero A

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,84-7,90 (5H, m), 7,39 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,45 (1H, s), 4,55 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,45 (1H, t, J = 6,1), 3,05 (3H, s), 2,54-2,73 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,94 (3H, s).

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{23}ClFN_2O_3S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 449,1102, encontrado 449,1094.

Tempo de retenção: 8,4 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -4,7° (c=1,0, $CHCl_3$).

Exemplo 51 - isômero B

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,77-7,92 (5H, m), 7,39 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,41 (1H, s), 4,56 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,45 (1H, t, J = 6,1), 3,06 (3H, s), 2,53-2,76 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,94 (3H, s).

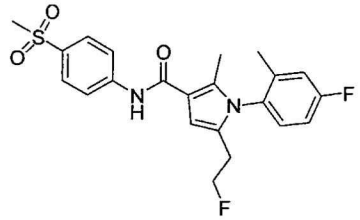
HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{23}ClFN_2O_3S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 449,1102, encontrado 449,1120.

Tempo de retenção: 12,7 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: +4,3° (c=1,0, $CHCl_3$).

(Exemplo 52) 5-(2-Fluoretil)-1-(4-flúor-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



1-(4-flúor-2-metilfenil)-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (9,6 g, 95%) foi obtida a partir do composto (12 g, 24 mmols) do Exemplo Comparativo 66 no processo similar ao Exemplo 3. MS (ES+) m/z: 431 $[M+H]^+$.

O composto do título (3,7 g, 38%) foi preparado a partir do composto (10 g, 24 mmols) sintetizado pelo processo acima no processo similar ao Exemplo 51.

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{23}F_2N_2O_3S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 433,1397, encontrado 433,1397.

Tempo de retenção: 8,1 min (Exemplo 52 - isômero A), 11,9 min (Exemplo 52 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 52 - isômero A

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,82-7,91 (5H, m), 7,01-7,17 (3H, m), 6,42 (1H, s), 4,55 (1H, t, J = 6,4 Hz), 4,46 (1H, t, J = 6,4), 3,05 (3H, s), 2,55-2,73 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,95 (3H, s).

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{23}F_2N_2O_3S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 433,1397, encontrado 433,1382.

Tempo de retenção: 8,1 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{20}$: -6,3° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 52 - isômero B

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,83-7,91 (5H, m), 7,02-7,16 (3H, m), 6,42 (1H, s), 4,55 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,46 (1H, t, J = 6,1), 3,05 (3H, s), 2,53-2,74 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,95 (3H, s).

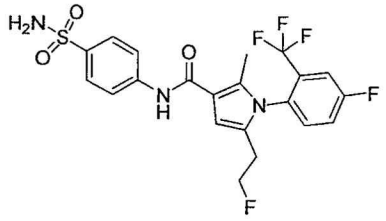
HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{23}F_2N_2O_3S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 433,1397, encontrado 433,1401.

Tempo de retenção: 11,9 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{20}$: +6,3° (c=1,0, EtOH).

(Exemplo 53) N-[4-(Aminossulfonil)fenil]-5-(2-fluoretil)-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



N-[4-(Aminossulfonil)fenil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (0,27 g, 86%) foi obtida a partir do composto (0,37 g, 0,64 mmol) do Exemplo Comparativo 61 no processo similar ao Exemplo 2. MS (ES+) m/z: 486 $[M+H]^+$.

O composto do título (60 mg, 44%) foi obtido a partir do composto acima (87 mg, 0,18 mmol) no processo similar ao Exemplo 51.

Tempo de retenção: 6,3 min (Exemplo 53 - isômero A), 8,7 min (Exemplo 53 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH

[80:16:4 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 53 - isômero A

MS (ES+) m/z: 488 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 6,2 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

Exemplo 53 - isômero B

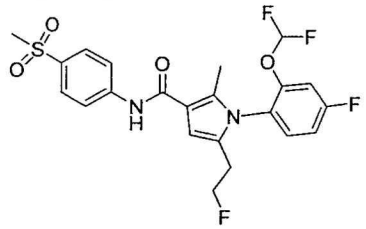
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,83-7,89 (4H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 7,60-7,66 (1H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 6,71 (1H, s), 4,61 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,49 (1H, t, J = 6,5), 2,47-2,80 (2H, m), 2,22 (3H, s).

HRMS (ESI) calcd para $C_{21}H_{19}F_5N_3O_3S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 488,1067, encontrado 488,1084.

Tempo de retenção: 8,6 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 54) 1-[2-(Difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-(2-fluoretil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



1-[2-(Difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (8,9 g, 89%) foi obtido a partir do composto (11 g, 21 mmols) do Exemplo Comparativo 68 no processo similar ao Exemplo 3. MS (FAB+) m/z: 483 $[M+H]^+$.

O composto do título (4,4 g, 49%) foi obtido a partir do composto acima (8,9 g, 18 mmol) no processo similar ao Exemplo 51.

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{21}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 485,1158, encontrado 485,1159.

Tempo de retenção: 6,7 min (Exemplo 54 - isômero A), 8,1 min (Exemplo 54 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH

[70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [85:12:3 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 54 - isômero A

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,94 (1H, s), 7,83-7,89 (4H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,06-7,13 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,42 (1H, t, J = 72,0 Hz), 4,58 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,46 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,05 (3H, s), 2,62-2,75 (2H, m), 2,30 (3H, s).

HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{21}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 485,1158, encontrado 485,1181.

Tempo de retenção: 6,6 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: -13,3° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 54 - isômero B

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,73 (1H, s), 7,26-7,30 (1H, m), 7,17-7,20 (1H, m), 7,09-7,13 (1H, m), 6,39 (1H, s), 6,40 (1H, t, J = 72,0 Hz), 4,59 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,48 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,06 (3H, s), 2,63-2,77 (2H, m), 2,31 (3H, s).

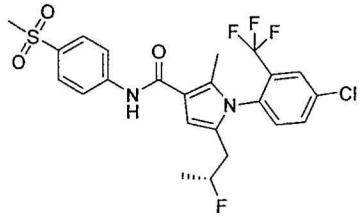
HRMS (ESI) calcd para $C_{22}H_{21}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 485,1158, encontrado 485,1157.

Tempo de retenção: 8,1 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

$[\alpha]_D^{22}$: +12,9° (c=1,0, EtOH).

(Exemplo 55) 1-[4-Cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2R)-2-fluorpropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (78 mg, 52%) foi obtido a partir do Exemplo 6-isômero A (150 mg, 0,29 mmol) no processo similar ao Exemplo 51.

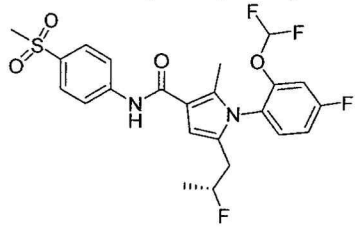
1H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,26 (1H, d, 8,4 Hz), 6,40 (1H, s), 4,64-4,86 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,63-2,77 (1H, m), 2,31-2,45 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,31 (3H, dd, J = 23,5, 5,9Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{22}ClF_4N_2O_3S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 517,0976, encontrado 517,0993.

Tempo de retenção: 5,0 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 56) 1-[2-(Difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-[(2R)-2-fluorpropil]-2-metil[N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



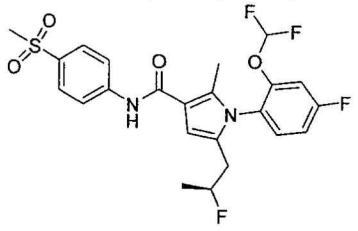
O composto do título (99 mg, 69%) foi obtido a partir do Exemplo 9-isômero A (0,14 g, 0,29 mmol) no processo do Exemplo 51.

MS (ES+) m/z: 499 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 5,6 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 57) 1-[2-(Difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-[(2S)-2-fluorpropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



Para uma solução de Exemplo 9-isômero A (0,33 g, 0,66 mmol) em tetra-hidrofurano (10 ml), ácido 4-nitrobenzoico (0,17 g, 0,99 mmol) e

trifenilfosfina (0,26 g, 0,99 mmol) foram adicionados, e a mistura foi resfriada até 0°C. Posteriormente, azodicarboxilato de di-isopropila (0,19 mL, 0,99 mmol) foi adicionado gota a gota, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 7 horas. Depois da reação a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano-hexano:acetato de etila=3:1) para produzir (1R,S)-2-(1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-metil-4-{[4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil}-1H-pirrol-2-il)-1-metiletil 4-nitrobenzoato (0,33 g, 78%) como uma mistura atropisômera. MS (ES+) m/z: 646 $[M+H]^+$.

A mistura atropisômera acima (0,42 g, 0,65 mmol) foi solucionada oticamente sob a seguinte condição para produzir 4-nitrobenzoato de (1R)-2-(1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-metil-4-{[4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil}-1H-pirrol-2-il)-1-metiletila (0,14 g, 0,22 mmol).

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

MS (ES+) m/z: 646 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 10,0 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrático]

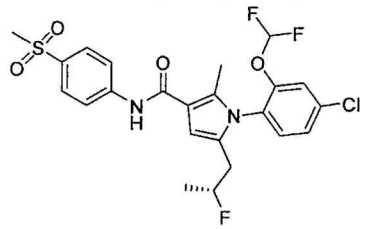
Para uma solução do supracitado 4-nitrobenzoato de (1R)-2-(1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-metil-4-{[4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil}-1H-pirrol-2-il)-1-metiletila (0,14 g, 0,21 mmol) em metanol (3 ml) e diclorometano (3 ml), uma solução de 0,5M de metóxido de sódio (0,85 ml, 0,42 mmol) em metanol foi adicionada gota a gota, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Depois da reação, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, acetato de etila e água foram adicionados. Depois disso, a camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio e salmoura saturada e ela foi seca com sulfato de magnésio, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano:acetato de etila=3: acetato de 1-etil) para produzir o composto do título (96 mg, 92%) como um sólido.

MS (ES+) m/z: 499 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 5,7 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 58) 1-[4-Cloro-2-(difluormetóxi)fenil]-5-[(2R)-2-fluorpropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



O composto do título (62 mg, 62%) foi obtido a partir do Exemplo 11 - isômero A (95 mg, 0,20 mmol) no processo similar ao Exemplo 51.

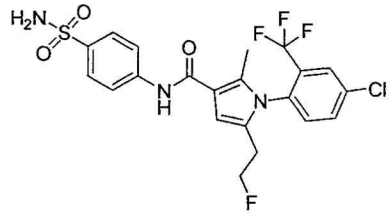
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,89 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,84 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,42 (1H, s), 6,39 (1H, t, J = 72,0 Hz), 4,63-4,81 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,45-2,74 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,29 (3H, dd, J = 24,2, 6,1Hz).

HRMS (ESI) calcd para $C_{23}H_{23}ClF_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 515,1019, encontrado 515,1025.

Tempo de retenção: 5,8 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 59) N-[4-(Aminossulfonil)fenil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-(2-fluoretil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



N-[4-(Aminossulfonil)fenil]-1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (0,63 g, 86%) foi obtido a partir do composto (0,86 g, 1,5 mmol) do Exemplo Comparativo 62 no processo similar ao Exemplo 3. MS (ES+) m/z: 502 $[M+H]^+$.

O composto do título (0,30 g, 47%) foi obtido a partir do composto acima (0,63 g, 1,3 mmol) no processo similar ao Exemplo 51.

MS (ES+) m/z: 504 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 6,6 min (Exemplo 59 - isômero A), 8,8 min (Exemplo 59-isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC3, eluente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático]

Exemplo 59 - isômero A

MS (ES+) m/z: 504 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 6,6 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

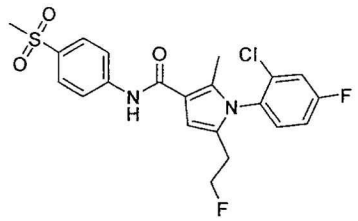
Exemplo 59 - isômero B

MS (ES+) m/z: 504 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 8,8 min

Condição de HPLC quiral: LC1, eluente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrático].

(Exemplo 60) 1-(2-Cloro-4-fluorfenil)-5-(2-fluoretil)-2-metil-N-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida



Para uma solução do composto (0,90 g, 2,0 mmols) do Exemplo 3 em diclorometano (20 ml), (dietilamino) trifluoreto de enxofre (0,32 mL, 2,4 mmols) foi adicionado. Depois disso, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos, a reação foi interrompida por uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL), e a mistura foi extraída com acetato de etila. Depois disso a camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, foi filtrada e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano:acetato

de etila=1:1) para produzir o composto do título (0,36 g, 40%) como um sólido.

MS (ESI) m/z: 453 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 10,1 min (Exemplo 60 - isômero A), 10,8 min (Exemplo 60 - isômero B)

Condição de HPLC quiral: LC9, eluente: Hex-EtOH [70:30 (v/v), isocrático]

A resolução do isômero foi realizada sob a seguinte condição.

Condição de HPLC quiral: LC10, eluente: Hex-EtOH [70:30 (v/v), isocrático]

Exemplo 60 - isômero A

MS (ESI) m/z: 453 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 10,1 min

Condição de HPLC quiral: LC9, eluente: Hex-EtOH [70:30 (v/v), isocrático].

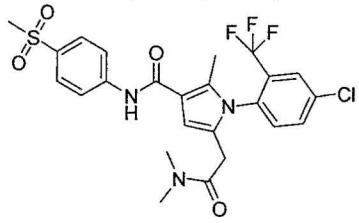
Exemplo 60 - isômero B

MS (ESI) m/z: 453 $[M+H]^+$.

Tempo de retenção: 10,8 min

Condição de HPLC quiral: LC9, eluente: Hex-EtOH [70:30 (v/v), isocrático].

(Exemplo 61) 1-[4-Cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



Para uma solução do composto (1,0 g, 2,0 mmols) do Exemplo 1 em diclorometano (10 mL), o reagente Dess-Martin (1,3 g, 3,0 mmols) foi adicionado em 0°C. A temperatura de reação foi elevada até a temperatura ambiente, e depois disso a mistura foi ainda agitada durante 1 hora, e foi diluída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, uma solução aquosa de tios-

sulfato de sódio, água e salmoura saturada. Depois disso, a solução foi seca com sulfato de sódio, foi filtrada e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano:acetato de etila=1:1) para produzir 1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(2-oxoetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (0,85 g, 85%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,57 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,79 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,48 (1H, s), 3,55 (1H, dd, J = 18,0, 1,6 Hz), 3,30 (1H, dd, J = 18,0, 1,6 Hz), 3,06 (3H, s), 2,28 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 499 [M+H+]

Para uma solução do supracitado 1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(2-oxoetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (0,85 g, 1,7 mmol) em terc-butanol (14 mL)-água (3,4 mL), di-hidrogenofosfato de sódio (0,40 g, 2,6 mmols), 2-metil-2-buteno (0,77 mL, 6,8 mmols) e cloreto de sódio (0,85 g, 5,1 mmols) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Uma solução aquosa a 10% de hidrogenossulfito de sódio e 1M de ácido clorídrico foram adicionados à mistura para interromper a reação, e a mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica obtida foi lavada com salmoura saturada, e depois disso a solução foi seca com sulfato de sódio, foi filtrada e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel para produzir ácido (1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-metil-4-{[4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil}-1H-pirrol-2-il)acético (0,50 g, 57%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,93-7,77 (6H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,52 (1H, s), 3,52 (1H, d, J = 17,6 Hz), 3,19 (1H, d, J = 17,6 Hz), 3,05 (3H, s), 2,26 (3H, s)

MS (ESI) m/z: 515 [$M+H^+$]

Para uma solução do supracitado ácido (1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-metil-4-{[4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil}-1H-pirrol-2-il)acético (30 mg, 0,518 mmol) em DMF (0,58 mL), mono-hidrato de 1-

hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,12 mmol) e 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodi-imida de ácido clorídrico (23 mg, 0,12 mmol) foram sucessivamente adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Depois disso, uma solução de dimetilamina / THF a 2M foi adicionada à mistura, e a mistura foi agitada durante a noite. Depois da reação, ela foi diluída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com 1M de ácido clorídrico, água e salmoura saturada. Depois disso, ela foi seca com sulfato de sódio, filtragem foi realizada, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel para produzir o composto do título (17 mg, 54%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,86 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,81 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,37 (1H, s), 3,52 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,14 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,05 (3H, s), 2,93 (3H, s) , 2,91 (3H, s), 2,26 (3H, s).

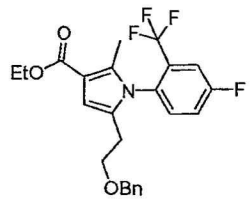
HRMS (ESI) calcd para $C_{24}H_{23}ClF_3N_3O_4S$ $[M+H]^+$, m/z necessário: 542,1128, encontrado 542,1108.

$[\alpha]_D^{22}$: -25,1° (c=1,0, EtOH).

Exemplo 62

1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

Etil éster de ácido 5-[2-(Benziloxi)etil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

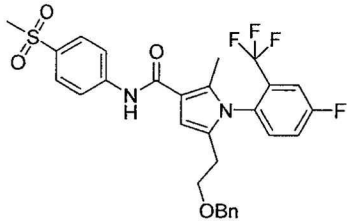


Uma solução do Composto Comparativo 5 (300 mg, 0,98 mmol) em AcOH (1 mL), 2-amino-5-fluorbenzotrifluoreto (179 mg, 0,98 mmol) foi adicionada e agitada em 100°C por 8 h. A mistura de reação foi extraída com AcOEt, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ aquosa saturada e salmoura, seca (Na_2SO_4), e concentrada. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel (AcOEt/n-hexano, 3:7 v/v) para produzir a mistura

atropisômera do composto do título (332 mg, 75 %) como um óleo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,53 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 7,35-7,25 (6H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 6,44 (1H, s), 4,45 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,59 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,62-2,55 (1H, m), 2,41-2,34 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz).

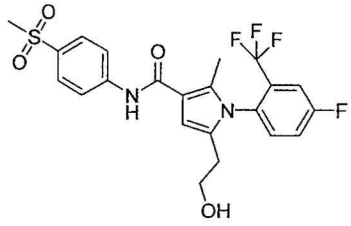
5-[2-(Benziloxi)etil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



Para uma suspensão de etil éster ácido 5-[2-(benziloxi)etil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (332 mg, 0,74 mmol) e 4-(metilsulfonil)anilina (133 mg, 0,78 mmol) em tolueno (3 mL), Me_3Al (0,41 mL, 0,74 mmol, 1,8 M de solução em tolueno) foi adicionada sob uma atmosfera de N_2 em temperatura ambiente e agitada em 110°C por 30 min. Depois que a reação estava completa, ela foi imersa com 1N de HCl, e extraída com AcOEt. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4),e concentradas, e o resíduo foi purificado sobre sílica-gel (AcOEt/n-hexano, 2:3 v/v) para produzir a mistura atropisômera do composto do título (220 mg, 52 %) como um óleo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,1, 2,7 Hz), 7,37-7,26 (6H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,27 (1H, s), 4,49 (2H, s), 3,63-3,59 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,66-2,60 (1H, m), 2,46-2,40 (1H, m), 2,25 (3H, s).

1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



Para uma solução de 5-[2-(benziloxi)etil]-1-[4-flúor-2-

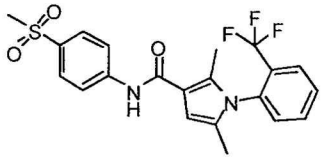
(trifluormetil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (220 mg, 0,38 mmol) em MeOH (3 mL), $Pd(OH)_2$-C (20 mg) foi adicionado e agitado durante a noite sob uma atmosfera de H_2 em temperatura ambiente. Depois da reação, $Pd(OH)_2$-C foi filtrad- e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel (AcOEt/n-hexano, 9:1 v/v) para produzir a mistura atropisômera do composto do título (170 mg, 92 %) como uma espuma.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 7,47-7,42 (1H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,37 (1H, s), 3,82-3,72 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,63-2,56 (1H, m), 2,45-2,39 (1H, m), 2,27 (3H, s) , 1,52 (1H, t, J = 5,9 Hz).

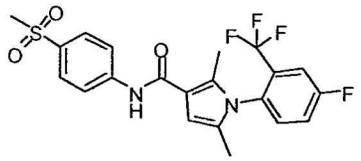
Tempo de retenção: 4,9 min (Exemplo 62 - isômero A), 5,7 min (Exemplo 62 - isômero B).

Condição de HPLC quiral: LC2, eluente: EtOH (isocrático)

Nos seguintes Exemplos de Teste, 1-[2-(trifluormetil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (Composto Comparativo A) e 1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (Composto Comparativo B) foram selecionados a partir dos compostos descritos no estado da técnica (WO 2006/012642) como os Composto Comparativos mais adequados, e foram usados.



Composto comparativo A



Composto comparativo B

(Exemplo de Teste 1)

Um plasmídeo pM-hMR-LBD que expressa o receptor GAL4-hMR, que possui um domínio de ligação de ligante (LBD, correspondendo a aproximadamente 308 aminoácidos na terminação carbóxi) do receptor de mineralcorticoide humano (hMR, NM_000901) se ligou em um domínio de ligação de DNA do fator de transcrição GAL4 de levedura (correspondente a 147 aminoácidos no teminal amino), foi preparado. Em ensaio repórter foi conduzido usando um plasmídeo repórter (tal como o plasmídeo pFR-Luc de

STRATAGENE CLONING SYSTEMS) incluindo um gene de luciferase que possui uma sequência (sequência UAS) que se liga ao domínio de ligação de DNA de GAL4.

O plasmídeo pM-hMR-LBD e o plasmídeo repórter conforme obtidos acima foram transferidos por gene para a linhagem celular renal HEK293 de feto humano através lipofecção. No dia seguinte, as células foram coletadas por meio de tratamento com tripsina, e dispensadas com o meio de cultivo DMEM contendo 5% de FBS tratado por carvão ativado, em uma placa branca de 96 poços (Costar) com a quantidade de 95 microlitros por poço.

Os compostos de teste foram usados como dissolvidos em dimetilsulfóxido com uma concentração predeterminada, e os compostos de teste adequadamente diluídos com o meio de cultivo foram adicionados às células na placa branca com 96 poços de forma que a concentração final fosse 0,1%. Quando adicionados os compostos de teste, eles são acompanhados por 1 nM aldosterona. O grupo do poço do Grupo de Controle 1 foi adicionado com dimetilsulfóxido, e o grupo do poço do Grupo de Controle 2 foi adicionado com 1 nM de aldosterona. Depois da adição, o cultivo foi realizado durante a noite.

No dia seguinte, o meio de cultivo foi removido, e então o substrato de luciferase (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) foi preparado de acordo com o documento em anexo e foi adicionado em cada um dos poços com 50 microlitros. A agitação foi conduzida por aproximadamente 30 minutos, e a quantidade de luminescência foi medida para cada um dos poços usando Analyst (Molecular Devices), para obter a atividade da luciferase. Foi feito um gráfico que representa valores relativos da atividade da luciferase, em que o valor da atividade de luciferase do Grupo de Controle 1 ficou em 0% e o valor da atividade da luciferase do Grupo de Controle 2 ficou em 100%, para cada uma das quantidades do grupo de adição do composto de teste. A partir do gráfico, a concentração do composto de teste que apresenta o valor máximo foi calculada como Imax (%), e a concentração que mostra Imax/2 foi calculada como $ICmax_{50}$ (nM). Os valores de $ICmax_{50}$ estão apre-

sentados na Tabela 15.

(Resultados)

Conforme mostrado a seguir (Tabela 15), os atropisômeros da presente invenção mostraram significativa ação antagonista dos receptores mineralcorticoides quando comparados com o composto racêmico correspondente.

(Table 15)

Composto de Teste	$ICmax_{50}$ (nM)	Imax (%)
Composto de Referência A	14	114
Composto de Referência B	12	93
Exemplo 1	11	110
Exemplo 1 – Isômero A	3.7	87
Exemplo 1 – Isômero B	>1000	N.D.[1]
Exemplo 3	30	109
Exemplo 3 – Isômero A	21	114
Exemplo 3 – Isômero B	>1000	N.D.[1]
Exemplo 5	3.9	125
Exemplo 5 – Isômero A	3.4	119
Exemplo 5 – Isômero B	>1000	N.D.[1]
Exemplo 6	6.2	92
Exemplo 6 – Isômero A	3.1	79
Exemplo 6 – Isômero B	>1000	N.D.[1]

(Tabela 15)		
Composto de Teste	$ICmax_{50}$ (nM)	Imax (%)
Exemplo 9	41	114
Exemplo 9 – isômero A	18	84
Exemplo 9 – isômero B	>1000	N. D. [11]
Exemplo 11	13	107
Exemplo 11 – isômero A	7.3	89
Exemplo 11 – isômero B	>1000	N. D. [1]
Exemplo 12	6.8	108
Exemplo 12 – isômero A	3.1	113
Exemplo 12 – isômero B	>1000	N. D. [1]
Exemplo 16	7.8	94
Exemplo 16 – isômero A	3.6	101
Exemplo 16 – isômero B	>1000	N. D. [1]
Exemplo 22	9.1	111
Exemplo 22 – isômero A	6.1	99
Exemplo 22 – isômero B	>1000	N. D. [1]
Exemplo 40	26	112
Exemplo 40 – isômero A	9.6	91
Exemplo 40 – isômero B	>1000	N. D. [1]
Exemplo 42	4.8	110
Exemplo 42 – isômero A	>1000	N. D. [1]
Exemplo 42 – isômero B	2.7	95
Exemplo 43	40	100
Exemplo 43 – isômero A	5.5	123
Exemplo 43 – isômero B	>1000	N. D. [1]
Exemplo 44	24	111
Exemplo 44 – isômero A	>1000	N. D. [1]
Exemplo 44 – isômero B	12	98

(Tabela 15)		
Composto de Teste	ICmax50 (nM)	Imax (%)
Exemplo 45	7.1	85
Exemplo 45 — isômero A	1.9	105
Exemplo 45 — isômero B	>1000	N.D.[1]
Exemplo 49	8.3	96
Exemplo 49 — isômero A	>1000	N.D.[1]
Exemplo 49 — isômero B	4.5	104
Exemplo 50	2.7	114
Exemplo 50 — isômero A	>1000	N.D.[1]
Exemplo 50 — isômero B	1.2	104
Exemplo 51	19	115
Exemplo 51 — isômero A	11	124
Exemplo 51 — isômero B	>1000	N.D.[1]
Exemplo 54	14	75
Exemplo 54 — isômero A	6.5	99
Exemplo 54 — isômero B	>1000	N.D.[1]
Exemplo 61	5.5	115

[1]: Não determinado

(Exemplo de Teste 2)

O macaco cynomolgus macho foi usado, e ficou em jejum desde o dia anterior à administração do composto de teste.

As amostras de administração foram preparadas com a adição de uma solução de 0,5% MC (metil celulose) com o Composto de Teste para que a dose se tornasse 3 mg/2 mL/kg. Cada uma das amostras foi administrada intragastricamente para o macaco cynomolgus usando um tubo. Depois que as amostras foram administradas, aproximadamente 5 mL de 0,5% MC foram administrados. Para cada uma das amostras de administração, um grupo de dois macacos cynomolgus foi submetido à administração.

Com respeito à coleta de sangue, ela foi conduzida pela coleta de aproximadamente 0,5 mL de sangue da veia da virilha usando uma seringa de vidro tratada com heparina, antes da administração, e 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 8, 24 e 48 horas depois da administração. O sangue foi centrifugado

(1,700 × g, 15 min, 4°C) para obter o plasma. O plasma foi armazenado em um congelador (-20°C) até o pré-tratamento.

Preparação da solução padrão e da solução interna padrão (IS): cada um dos compostos de teste foi dissolvido em DMSO (dimetilsulfóxido) para preparar uma solução de 10 mM cada uma. Cada uma das soluções do composto foi diluída em acetonitrila, e, portanto, a solução padrão foi preparada. Além disso, o ácido niflúmico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) foi dissolvido em DMSO com uma concentração de 2 mM, seguido de diluição com acetonitrila para preparar uma solução IS de 2 μM.

Pré-tratamento de amostras de plasma: 20 μL da amostra de plasma foram coletados e, em seguida 25 μL de água purificada, 100 μL de acetonitrila, e 100 μL de metanol foram adicionados. Para a preparação de uma curva de calibração, 25 μL de água purificada, 20 μL de cada uma das soluções-padrão (solução de acetonitril), 80 μL de acetonitrila, e 100 μL de metanol foram adicionados em 20 μL de plasma vazio. 40 μL da solução de acetonitrila de IS foram adicionados em todas as amostras, e, em seguida, as amostras foram agitadas, filtradas por sucção usando uma placa de filtro Captiva (Varian, Inc.), e, em seguida, o filtrado foi usado como amostra para a análise LC-MS/MS.

Determinação quantitativa do composto de teste: A concentração no plasma foi analisada pelo meio de LC-MS/MS para cada um dos Compostos de Teste.

[Condições de análise HPLC]

HPLC: WATERS 2795 (Waters Corporation);

Coluna: CAPCELL PAK C8, 2,0 mm I.D. × 50 mm, 5 μm (Shiseido Co., Ltd.)

Fase móvel: A = solução aquosa de acetato de amônia 5 mM, B = acetonitrila

[Condições de análise MS/MS]

MS: Quattro micro API (Waters Corporation)

Método de Ionização: Ionização de Electrospray (ESI)

Modo de Ionização: Positivo

Modo de Detecção: MRM

Análise: o parâmetro farmacocinético foi calculado a partir da concentração de cada um dos fármacos no plasma usando WinNonlin Professional (Ver. 4,0,1, Pharsight Corporation). Aqui, o modelo não compatível foi usado como modelo para o cálculo do parâmetro.

(Resultados)

Como resultado da avaliação do Composto de Referência A e o Composto de Referência B, e os compostos do Exemplo listados abaixo, o atropisômero mencioando no Exemplo de Teste 1 que possui alta atividade apresentou considerável melhoria na concentração no plasma quando comparado com o fármaco de referência, conforme mostrado na Tabela 16. Além disso, o composto do Exemplo 62 que possui o grupo 2-hidroxietila como R^2, apresentou considerável melhoria na concentração no plasma quando comparado com o composto de referência A e o composto de referência B que possui um grupo metila como R^2.

(Tabela 16)

Composto de Teste	AUC [1] (μg·h/mL)	Cmax [2] (μg/mL)
Composto de Referência A	0.03	<0.01
Composto de Referência B	0.17	0.01
Exemplo 1 — isômero A	14.11	0.99
Exemplo 5 — isômero A	31.31	1.60
Exemplo 6 — isômero A	30.28	1.73
Exemplo 9 — isômero A	23.95	2.35
Exemplo 11 — isômero A	24.81	1.60
Exemplo 16 — isômero A	13.49	1.00
Exemplo 40 — isômero A	15.11	1.30
Exemplo 42 — isômero B	23.86	1.66
Exemplo 43 — isômero A	14.82	1.14
Exemplo 44 — isômero B	16.92	0.94
Exemplo 51 — isômero A	10.94	0.83
Exemplo 54 — isômero A	11.41	0.97
Exemplo 62	8.06	0.66

[1] : AUC(ng·h/mL):Área sob a concentração de plasma (medido por meio do método LC-MS/MS) versus curva de tempo;

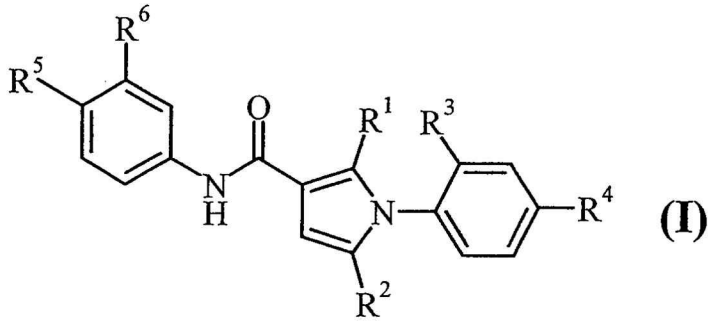
[2] : Cmax(ng/mL): concentração máxima

[APLICABILIDADE INDUSTRIAL]

Como os atropisômeros de um composto representado pela fórmula geral (I) da presente invenção apresentam atividades farmacológicas tal como uma atividade antagônica do receptor de mineralcorticoide particularmente boa, ação anti-hipertensiva, ação de vasodilatação, ação cardioprotetora, ação inibitória de nefropatia, ação antiarteriosclerótica e ação diurética, e altamente seguro, é útil como um fármaco preventivo ou terapêutico para a hipertensão, angina cordis, síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, incluindo a nefropatia diabética, arteriosclerose, infarto cerebral, fibrose e aldosteronismo primário.

REIVINDICAÇÕES

1. Antagonista de receptor mineralcorticoide de fórmula geral (I):



(I)

um N-óxido do mesmo, um diastereoisômero, racemato, ou compostos enriquecidos em um diastereoisômero do mesmo, um atropisômero, mistura equivalente de atropisômeros, ou compostos enriquecidos em um atropisômero do mesmo; ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos precedentes, em que

R^1 representa um grupo C1-C3 alquila;

R^2 representa um grupo hidróxi-C1-C4 alquila, um grupo flúor-C1-C4 alquila, um grupo carbamoil-C1-C2 alquila, um grupo N-mono(C1-C3 alquil)carbamoil-C1-C2 alquila ou um grupo N,N-di(C1-C3 alquil)carbamoil-C1-C2 alquila;

R^3 representa um grupo halogênio, um grupo C1-C3 alquila, um grupo C1-C3 alcóxi, um grupo halogeno-C1-C3 alquila, um grupo halogeno-C1-C3 alcóxi, um grupo 4-halogenofenila ou um grupo 4-halogenofenóxi;

R^4 representa um átomo de hidrogênio, um grupo halogênio ou um grupo C1-C3 alquila;

R^5 representa um grupo sulfamoíla ou um grupo C1-C3 alquilsulfonila; e

R^6 representa um átomo de hidrogênio, um grupo halogênio, um grupo C1-C3 alquila ou um grupo C1-C3 alcóxi.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é um grupo metila ou um grupo etila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é um grupo metila.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 3, em que R^2 é um grupo 2-hidroxietila, um grupo 2-hidroxipropila, um grupo 2-fluorpropila ou um grupo 2-fluoretila.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que R^2 é um grupo 2-hidroxipropila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que R^3 é um grupo metila, um átomo de cloro, um grupo halogenometila ou um grupo halogenometóxi.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que R^3 é um grupo metila, um átomo de cloro, um grupo difluormetila, um grupo trifluormetila, um grupo difluormetóxi ou um grupo trifluormetóxi.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que R^3 é um grupo trifluormetila, um grupo difluormetóxi ou um grupo trifluormetóxi.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que R^4 é um grupo halogênio.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que R^4 é um átomo de flúor.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que R^5 é um grupo sulfamoíla ou um grupo metilsulfonila.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que R^5 é um grupo metilsulfonila.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que R^6 é um átomo de hidrogênio, um átomo de cloro ou um grupo metila.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que R^6 é um átomo de hidrogênio.

15. Composto, que é:

1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-

[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-flúor-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(aminossulfonil)-3-metilfenil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(difluormetóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(aminossulfonil)-3-clorofenil]-1-[4-flúor-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-flúor-2-(trifluormetóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluormetil)-4-fluorfenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-flúor-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil]-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2-cloro-4-fluorfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluormetóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2-cloro-4-fluorfenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-

(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(2-fluoretil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

5-(2-fluoretil)-1-(4-flúor-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluormetóxi)-4-fluorfenil]-5-(2-fluoretil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-[(2R)-2-fluorpropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(difluormetóxi)fenil]-5-[(2R)-2-fluorpropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

e 1-[4-cloro-2-(trifluormetil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

ou um N-óxido; um diastereômero, racemato, ou compostos enriquecidos em diastereômero; um atropisômero, e misturas equivalentes de atropisômeros, ou um composto enriquecido em um atropisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente de um dos precedentes.

16. Composto, que compreende:

1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilasulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometóxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(difluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-(trifluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometóxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

e 1-(2,4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

ou um N-óxido, um diastereômero, racemato, ou composto enriquecido em um diastereômero; um atropisômero, misturas iguais de atropisômeros, ou composto enriquecido em um de seus atropisômeros; ou sal farmaceuticamente aceitável de um dos anteriores.

17. Atropisômero do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, em que mostra atividade antagonista de receptor de mineralcorticoides mais forte do que em comparação ao(s) outro(s) atropisômero(s) do composto.

18. Medicamento, em que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, como um ingrediente ativo.

19. Fármaco preventivo ou fármaco terapêutico para doença cardiovascular, compreendendo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, como um ingrediente ativo.

20. Fármaco preventivo ou fármaco terapêutico para hipertensão, angina pectoris, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, nefropatia diabética, arteriosclerose, infarto cerebral, fibrose, aldosteronismo primário ou edema, compreendendo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, como um ingrediente ativo.

21. Fármaco preventivo ou fármaco terapêutico para nefropatia, compreendendo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, como um ingrediente ativo.

22. Fármaco preventivo ou fármaco terapêutico para hipertensão, compreendendo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, como um ingrediente ativo.

23. Fármaco preventivo ou fármaco terapêutico para nefropatia diabética, compreendendo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, como um ingrediente ativo.

24. Composição farmacêutica, compreendendo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, e um transportador, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável.

25. Método de inibição de atividade de receptor de mineralcorticoides, compreendendo contato do receptor de mineralcorticoides com uma quantidade inibidora eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma composição como definida na reivindicação 24.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, em que o receptor está em uma célula.

27. Método de acordo com a reivindicação 26, em que a célula está dentro de um corpo animal.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, em que o animal é um ser humano.

29. Método de prevenção ou tratamento de uma condição ou doença mediada por receptor de mineralcorticoides em um animal, compreendendo administrar ao animal uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma composição como definida na reivindicação 24.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, em que a condição ou a doença é hipertensão, angina pectoris, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia, nefropatia diabética, arteriosclerose, infarto cerebral, fibrose, aldosteronismo primário ou edema.

31. Método de acordo com a reivindicação 29 ou 30, em que o animal é um ser humano.

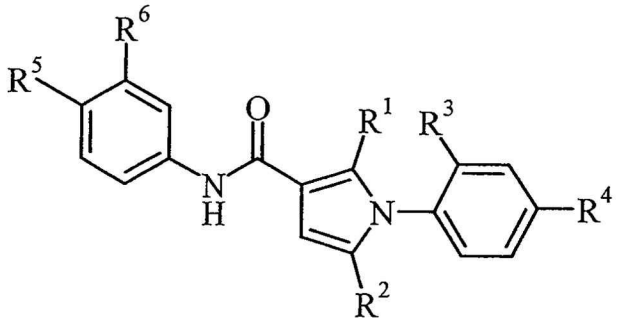
32. Método de prevenção ou tratamento de nefropatia diabética em um animal, em que compreende administrar ao animal uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma composição como definida na reivindicação 24.

33. Método de acordo com a reivindicação 32, em que o animal é um ser humano.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE 1-FENILPIRROL".**

A presente invenção refere-se a um composto para a prevenção e/ou o tratamento de doenças cardiovasculares, nefropatia, fibrose, aldosteronismo primário ou edema. O composto é da seguinte fórmula geral (I):



(I)

em que R^1 representa um grupo C1-C3 alquila; R^2 representa um grupo hidroxi-C1-C4 alquila e similares; R^3 representa um grupo halogênio, um grupo halogeno-C1-C3 alquila e similares; R^4 representa um átomo de hidrogênio, um grupo halogênio e similares; R^5 representa um grupo sulfamoíla ou um grupo C1-C3 alquilsulfonila; R^6 representa um átomo de hidrogênio, um grupo halogênio e similares] ou um N-óxido, atropisômero do anterior, ou um sal farmaceuticamente aceitável do anterior.