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

(21) PI 1010017-2 A2

BRPI1010017A2

(22) Data do Depósito: 06/05/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 19/11/2019

(54) Título: USO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I), MÉTODO PARA TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO OU DISTÚRBIO MEDIADO PELA ATIVIDADE ANTOGONÍSTICA DO RECEPTOR TRPM8, COMPOSTO DE FÓRMULA (I), COMPOSTO DE FÓRMULA (IVA) E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int. Cl.: A61K 31/18; A61K 31/196; A61K 31/44; A61K 31/443; A61K 31/4436; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/05/2010 US 61/213,049; 02/06/2009 US 61/213,357; 30/10/2009 US 61/272,759.

(71) Depositante(es): RAQUALIA PHARMA INC..

(72) Inventor(es): TADASHI INOUE; KIYOSHI KAWAMURA; YUJI SHISHIDO; KAZUO ANDO; MASASHI OHMI.

(86) Pedido PCT: PCT JP2010003121 de 06/05/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/125831 de 04/11/2010

(85) Data da Fase Nacional: 01/11/2011

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (1), MÉTODO PARA TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO ou DISTÚRBIO MEDIADO PELA ATIVIDADE ANTOGONÍSTICA DO RECEPTOR TRPM8, COMPOSTO DE FÓRMULA (1), COMPOSTO DE FÓRMULA (IVA) E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A presente invenção refere-se a derivados de ácido sulfamoil benzóico de fórmula (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo os mesmos e seus usos no tratamento de vários distúrbios que são mediados pelo receptor de TRPM8. {Chem. 14}

USO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I), MÉTODO PARA TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO OU DISTÚRBIO MEDIADO PELA ATIVIDADE ANTOGONÍSTICA DO RECEPTOR TRPM8, COMPOSTO DE FÓRMULA (I), COMPOSTO DE FÓRMULA (IVA) E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

Campo Técnico

Esta invenção refere-se aos derivados de ácido sulfamoil benzóico que agem como moduladores do receptor TRPM8. A presente invenção também refere-se aos processos para a preparação de novos derivados de ácido sulfamoil benzóico e aos seus usos no tratamento de uma ampla faixa de doenças, síndromes e distúrbios, em particular para o tratamento de doenças e distúrbios inflamatórios, de dor e urológicos.

Fundamento da Técnica

Os canais potenciais de receptor transiente (TRP) são um dos maiores grupos de canais de íon, e eles são divididos em 6 sub-famílias (TRPV, TRPM, TRPA, TRPC, TRPP e TRPML). Os canais TRP são canais seletivos para cátion que são ativados por uma variedade de estímulos físicos (ex., temperatura, osmolaridade, mecânica) e químicos. TRPM8 é um membro da família de canal TRP. O receptor foi clonado em 2002 (McKemy, D.D., et al., Nature 416, 52-58, 2002; Peier, A.D., Cell 108, 705-715, 2002) e descobriu-se que este é seletivo à temperatura fria e mentol, e portanto chamado como receptor de mentol frio-1 (CMR-1). O TRPM8 pode sentir mudanças de temperatura na faixa tanto do frio inócuo (15-28°C) e frio nocivo (<15 °C) assim como por agentes químicos como mentol e icilina.

TRPM8 está localizado nos nurônios noniceptivos primiários incluindo A-delta e C-fibras e também é modulado pelos segundos mensageiros de sinal mediados por inflamação (Abe, J., et al Neurosci Lett 2006, 397(1-2), 140-144; Premkumar, L.S., et al, J. Neurosci, 2005, 25(49), 11322-11329).a localização do TRPM8 tanto em A-delta e C-fibras pode fornecer uma base para a sensibilidade do frio anormal em condições patológicas sendo que estes neurônios são alterados, resultando em dor, frequentemente de uma natureza de queimadura (Kobayashi, K., et al, J Comp Neurol, 2005, 493(4), 596-606; Roza, C, et al. Pain, 2006, 120(1-2), 24-35; e Xing, H., et al, J Neurophysiol, 2006, 95(2), 1221-30). Gauchan et al. Relatou que a expressão de TRPM8 nos aferentes primários foi aumentada no modelo de alodínia ao frio induzida por oxaliplatina em camundongo (Gauchan, P., et al. Neurosci Lett, 2009, 458, 93-95). A oxaliplatina, uma groga de quimioterapia a base de platina de terceira geração, induz a neurotoxicidade

sensorial séria em pacientes, que é agravada pela exposição ao frio.

A intolerância ao frio e sensações de queimadura paradoxais induzidas pelos sistomas paralelos químicos ou muito próximos do resfriamento térmico vistos em uma ampla faixa de desordens clínicas e assim fornece um forte raciocínio para o desenvolvimento de moduladores de TRPM8 como novos agentes antihiperalgésicos ou antialodínicos. TRPM8 também é conhecido por ser expresso no cérebro, pilmão, bexiga,trato gastrointestinal, vasos sanguineos, próstata e células imune, fornecendo assim a possibilidade para a modulação terapêutica em uma ampla faixa de doenças.

O pedido de patente internacional WO 2006/040136 A1 da Bayer Healthcare AG aparentemente descreve os derivados de 4-Benziloxi-fenilmetilamida substituídos como antagonistas de receptor de mentol frio-1 (CMR-1) para o tratamento de distúrbios urológicos. O pedido de patente internacional WO 2006/040103 A1 da Bayer Healthcare AG aparentemente descreve métodos e composições farmacêuticas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças ou distúrbios respiratórios. Um pedido de patente internacional, WO 2009/012430, descreve sulfonamidas para o tratamento de doenças associadas com o receptor de mentol frio (CMR), também conhecido como TRPM8.

{Sumário da Invenção}

{Problema Técnico}

Há uma necessidade na técnica por antagonistas de TRPM8 que podem ser usados para tratar uma doença, síndrome ou condição em um mamífero no qual a doença, síndrome ou condição é afetada pela modulação de receptores de TRPM8, como dor crônica, dor neutopática incluindo alodinia ao frio e neutopatia diabética, dor de pós-operatório, osteoartrite, dor artrítica reumatóide, dor de câncer, neuralgia, neuropatias, algesia, lesão nervosa enxaqueca, cefaléia em salvas e de tensão, isquemia, síndrome do baço irritável, neutodegeneração, fibromialgia, derrame, coceira, distúrbios psiquiátricosincluindo ansiedade e depressão e distúrbios inflamatórios como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica, ou das vias aéreas i.e., COPD, hipertensão pulmonar, angústia incluindo outros distúrbios relacioados ao estresse, doenças e distúrbios urológicos como superatividade da bexiga urinária ou bexiga superativa, incontinência urinária, superatividade da bexiga urinária neurogênica ou hiperflexia da bexiga urinária, superatividade da bexiga urinária idiopática ou instabilidade da bexiga urinária, hiperplasia prostática benigna, e sintomas do trato urinário inferior, e combinações dos mesmos.

Os antagonistas de TRPM8 devem ser bem absorvidos a partir do trato GI,

ser metabolicamente estável e possuir propriedades farmacocinéticas favoráveis,eles devem ser não-tóxicos. Além disso, o candidato a droga ideal existirá em uma forma física que é estável, não-higroscópica e facilmente formulada. Em particular, deseja-se que os compostos devem se ligar potencialmente ao receptor de TRPM8 e mostrar atividade funcional como antagonistas. A presente invenção fornece novos compostos que tem excelentes atividades antagonísticas de TRPM8.

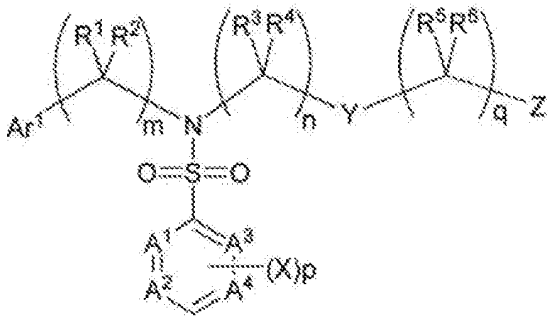
{Solução para o Problema}

Os compostos da presente invenção diferem estruturalmente das técnicas citadas acima pela presença de 5 a 7 grupos heterocíclicos em Ar^1 na fórmula I.

Depois, WO 2009/025793 divulga compostos de ácido sulfamoil benzóico. Alguns dos compostos estão formalmente nas reivindicações na patente. No entanto, os compostos referem-se aos receptores de gosto do tipo 2 humanos para a modulação da percepção de gosto, particularmente gosto amargo, que é um pouco diferente do antagonista do receptor de TRPM8 para o tratamento de vários distúrbios mediados através do receptor de TRPM8. Ou seja os derivados de ácido sulfamoil benzóico na presente invenção não são nem divulgados como exemplos de trabalho na patente nem a atividade do antagonista do receptor de TRPM8 que são úteis para o tratamento de vários distúrbios mediados através do receptor de TRPM8.

A presente invenção fornece um uso de um composto da seguinte fórmula (I) para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição ou desordem mediada pelo atividade antogonística do receptor TRPM8

{Quim. 1}



(I)

sendo que

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, e R^6 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_4 alquil , hidroxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi C_1-C_4 alquil, e C_3-C_7 cicloalquil; ou alternativamente R^1 e R^2, junto com o átomo ao

qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 6 membros que pode conter oxigênio e/ou nitrogênio; o referido anel é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidroxi, C_1-C_4 alquil, e C_1-C_4 alcoxi; R^3 e R^4, junto com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 6 membros que pode conter oxigênio e/ou nitrogênio; o referido anel é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidroxi, C_1-C_4 alquil, e C_1-C_4 alcoxi; R^5 e R^6, junto com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 6 membros que pode conter oxigênio e/ou nitrogênio; o referido anel é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidroxi, C_1-C_4 alquil, e C_1-C_4 alcoxi;

m é 0 ou 1;

n é 0, 1, 2 ou 3;

q é 0, 1, 2 ou 3;

A^1, A^2, A^3 e A^4 são independentemente selecionados a partir do átomo de nitrogênio e átomo de carbono ; sendo que o número de nitrogênio é até dois;

Z é H, Ar^2 ou um substituinte representado pela fórmula: $R^7N(R^8)C(=O)$-, in which

R^7 e R^8 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C_1-C_4 alquil, hidroxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alquilamino C_1-C_4 alquil, di(C_1-C_4 alquil)amino C_1-C_4 alquil, aril de 5 a 10 membros, aril C_0-C_4 alquil de 5 a 10 membros;

o referido aril pode ser opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidroxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi, hidroxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcoxi, C_3-C_8 cicloalquil, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_4 alquiltio, e nitro;

C_3-C_8 cicloalquil, e heterociclil C_1-C_4 alquil de 3 a 8 membros;

os referidos heterociclil e alquil podem ter independentemente 1 a 4 substituintes selecionados a partir de C_1-C_4 alquil e halogênio;

ou alternativamente R^7 e R^8 junto com o átomo ed nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 8 membros que pode conter nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sendo que o anel de 4 a 8 membros é opcionalmente substituído com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidroxi, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquil, amino,

oxo, C_1-C_4 alquilamino, e di(C_1-C_4 alquil)amino;

Ar^1 é aril, que pode ser opcionalmente substituído com halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, hidroxi, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, C_1-C_4 alquiltio, nitro, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, ciano, hidroxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alquilsulfonil, aminosulfonil, C_1-C_4 alquil C(=O)-, HO(O=)C-, C_1-C_4 alquil-O(O=)C-, $R^9N(R^{10})C(=O)$-, C_1-C_4 alquilsulfonilamino, C_3-C_7 cicloalquil, $R^9C(=O)N(R^{10})$-, $NH_2(HN=)C$-, ou aril C_6-C_4 alquil de 5 a 10 membros; o referido aril pode ser opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidroxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi, hidroxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcoxi, C_3-C_7 cicloalquil, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_4 alquiltio, e nitro;

Ar^2 é aril, que pode ser opcionalmente substituído com halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, hidroxi, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 haloalcoxi, C_1-C_4 alquiltio, nitro, C_1-C_4 alquilsilil, di(C_1-C_4 alquil)silil, tri(C_1-C_4 alquil)silil, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, ciano, hidroxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alquilsulfonil, aminosulfonil, C_1-C_4 alquil C(=O)-, HO(O=)C-, C_1-C_4 alquil-O(O=)C-, $R^9N(R^{10})C(=O)$-, C_1-C_4 alquilsulfonilamino, C_3-C_7 cicloalquil, $R^9C(=O)N(R^{10})$-, $NH_2(HN=)C$-, ariloxi de 5 a 10 membros ou aril C_6-C_4 alquil de 5 a 10 membros; os referidos ariloxi, aril e C_3-C_7 cicloalquil podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidroxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi, hidroxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcoxi, C_3-C_7 cicloalquil, ciano, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_4 alquiltio, $R^9N(R^{10})C(=O)$- e nitro;

R^9 e R^{10} são independentemente selecionados a partir das definições de R^7 e R^8;

X é independentemente selecionado a partir de HO(O=)C-C_0-C_4alquil, hidroxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi, hidroxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcoxi, C_3-C_7 cicloalquil, ciano, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_4 alquiltio, nitro, alquilsulfonil, aminosulfonil, C_1-C_4 alquil C(=O)-, C_1-C_4 alquil-O(O=)C-, $R^{11}N(R^{12})C(=O)$-, C_1-C_4 alquilsulfonilamino, C_1-C_4 alquilsulfonilaminoalquil, C_3-C_7 cicloalquil, $R^{11}C(=O)N(R^{12})$-, $R^{11}C(=O)N(R^{12})C_1$-C_4alquil, $R^{11}N(R^{12})SO_2N(R^{13})C_0$-$C_4$alquil, $R^{11}N(R^{12})C(=O)N(R^{13})C_0$-$C_4$alquil, $NH_2(HN=)C$-, C_3-C_7 cicloalquil, heterociclil de 3 a 7 membros, e aril C_0-C_4 alquil de 5 a 10 membros; os referidos heterociclil e alquil podem ter independentemente 1 a 4 substituintes selecionados a partir de C_1-C_4

alquil e halogênio;

R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados a partir das definições de R^7 e R^8;

p é 1, 2, 3, 4 ou 5; quando p é dois ou maior que dois, X pode ser o mesmo ou diferente;

Y é uma ligação química, átomo de oxigênio, átomo de enxofre, ou átomo de nitrogênio; quando Y é átomo de oxigênio, átomo de enxofre, ou átomo de nitrogênio, o referido substituinte Y pode ter um substituinte independentemente selecionado a partir das definições de R^7 e R^8;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada como descrito aqui, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição ou desordem mediada pela atividade do receptor TRPM8; em particular, atividade antagonística de TRPM8. A fim de usar os compostos de fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos na terapia, eles irão normalmente ser formulados em uma composição farmacêutica de acordo com a prática farmacêutica padrão.

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica, que compreende um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um transportador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção fornece um composto como descrito na fórmula (I) sendo que a definição descrita acima: m é 0, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Os compostos preferidos da invenção são representados pela fórmula (I) sendo que a definição descrita acima: m é 0; e Ar^1 é um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros.

Os compostos mais preferidos da invenção são representados pela fórmula (I) sendo que a definição descrita acima: m é 0; e Ar^1 é um grupo heterocíclico de 5 a 7 membros selecionado a partir de piridinil, pirimidinil, piridazinil, e triazinil.

Os compostos mais preferidos da invenção são representados pela fórmula (I), sendo que m é 0; Ar^1 é 2-piridinil ou 3-piridinil; e A^1, A^2, A^3 e A^4 são átomos de carbono.

Compostos individuais adequados da invenção são:

N-Benzil-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)benzenosulfonamida;

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzamida;

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*-metilbenzamida;

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*,N-dimetilbenzamida;

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*-(2-hidroxietil)benzamida;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-metoxibenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(4-tert-Butilbenzil)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-ciclohexiletil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-metoxibenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-isopropilbenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido

4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-clorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-cianobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido 4-(N-Benzil-N-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;
ácido 4-(N-Benzil-N-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(2-Cloro-4-fluorobenzil)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,4-diclorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-clorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(N-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(3-fenilpropil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(trifluorometil)Benzil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-metilbenzil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-metil-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluorometil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluorometil)benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzói

co;

ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)Benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trimetilsilil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-cianociclopropil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-metilbenzóico;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-hidroxipiridina-3-sulfonamida;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metilbenzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metoxibenzóico;

Ácido -(4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)fenil)acético;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-fenetilsulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-ciclopropilbenzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)Benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(piridin-3-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(tiofen-2-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(piridin-4-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(furan-2-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(oxazol-5-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(picolinamido)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(6-metoxipiridin-3-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(6-metilpiridin-3-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido

4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-3-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido (*R*)-4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclohexilmetil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-fenoxyBenzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(4-(1*H*-Pirazol-1-il)benzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclobutilmetil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(tiofen-3-ilmetil)sulfamoil)benzóico;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-cianobenzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(2*H*-tetrazol-5-il)benzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-metoxibenzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(metilsulfonamidometil)benzenosulfonamida;

N-(4-(*N*-Benzil-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)Benzil)acetamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(((*N*,*N*-dimetilsulfamoil)amino)metil)benzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-((3,3-dimetilureido)metil)benzenosulfonamida;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-clorobenzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-fenilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(furan-2-il)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(tiofen-3-il)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(2-metoxifenil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(3-metoxifenil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-clorobenzóico;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metoxipiridina-3-sulfonamida;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-fluorobenzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-fluorobenzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclopentilmetil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(1-fenilciclopropil)sulfamoil)benzóico;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)amino)benzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-ureidobenzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(sulfamoilamino)benzenosulfonamida;

Ácido (*S*)-4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((2-feniltiazol-4-il)metil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico; e

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)benzeno-1-s

ulfonamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Mais compostos individuais adequados da invenção são:

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-clorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-cianobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-Benzil-N-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-Benzil-N-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(2-Cloro-4-fluorobenzil)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido

4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,4-dicloroBenzil)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-clorobenzil)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(N-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(N-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(trifluorometil)Benzil)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)Benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(*N*-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico; ácido
4-(*N*-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzói

co;

ácido 4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluorometil)Benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluorometil)Benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)Benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-cianociclopropil)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metilbenzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(piridin-3-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(6-metoxipiridin-3-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(6-metilpiridin-3-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(2*H*-tetrazol-5-il)benzenos

ulfonamida;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-clorobenzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico; e

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Também, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada como descrito aqui, junto com um transportador farmaceuticamente aceitável para o referido composto.

Também, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada como descrito aqui, junto com um transportador farmaceuticamente aceitável para o referido composto e outro agente farmacologicamente ativo.

Também, a presente invenção fornece um processo para a preparação de uma composição farmacêutica, o processo compreendendo misturar um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um transportador farmaceuticamente aceitável ou excipiente.

Também, a presente invenção fornece um intermediário em um processo para a preparação de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Ainda, a presente invenção fornece um método para tratamento de uma condição ou distúrbio mediado pela atividade do receptor TRPM8, em um indivíduo mamífero, que compreende a administração a um mamífero em necessidade de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, cada como descrito aqui.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um processo para a preparação uma composição farmacêutica, o processo compreendendo misturar um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um transportador farmaceuticamente aceitável ou excipiente.

Exemplos de condições ou distúrbios mediados pela atividade do receptor

TRPM8 incluem, mas não são limitados a, doenças relacionadas ao TRPM8.

Efeitos vantajosos da invenção

Os compostos da presente invenção mostram a atividade antogonística do receptor TRPM8. Os compostos da presente invenção podem mostrar menos toxicidade, boa absorção, distribuição, boa solubilidade, menos afinidade de ligação à proteína que não a do receptor TRPM8, menor interação droga-droga, e boa estabilidade metabólica.

Descrição das Modalidades

Conforme aqui utilizado, o termo "alquil" como um grupo ou parte de um grupo, p. ex., alcóxi ou hidroxialquil se refere a um grupo alquil linear ou ramificado em todas as formas isoméricas. O termo "C1-C4 alquil" se refere a um grupo alquil group, como definido acima, contendo pelo menos 1, e no no máximo 4 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos alquil incluem metil, etil, propil, iso-propil, n-butil, iso- butil, sec-butil, ou terc-butil. Exemplos de tais grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi, propóxi, iso-propóxi, butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi e terc-butóxi.

O termo "cicloalquil", conforme aqui utilizado, significa um anel mono- ou bicíclico, mas não está limitado a, grupos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, cicloeptil, norboranil, e adamantil e semelhantes.

O termo "halogênio" se refere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), ou iodo (I) e o termo "halo" se refere ao halogênio: flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) e iodo (-I).

O termo "haloalquil", conforme aqui utilizado, significa um radical alquil que é substituído por átomo(s) de halogênio como definido acima incluindo, mas não limitando a, grupos fluormetil, difluormetil, trifluormetil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2,2,2-tricloroetil, 3-fluoropropil, 4-fluorbutil, clorometil, triclorometil, iodometil e bromometil e semelhantes.

O termo "haloalcóxi", conforme aqui utilizado, significa haloalquil-O-, incluindo, mas não limitando a, grupos fluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetóxi, 2-fluoretóxi, 2,2-difluoretóxi, 2,2,2-trifluoretóxi, 2,2,2-tricloroetóxi, 3-fluorpropóxi, 4-fluorbutóxi, clorometóxi, triclorometóxi, iodometóxi e bromometóxi e semelhantes.

O termo "alquenil", conforme aqui utilizado, significa um radical de hidrocarbonetos possuindo pelo menos uma ligação dupla incluindo, mas não limitando a, etenil, propenil, 1-butenil, 2-butenil e semelhantes.

O termo "alquinil", conforme aqui utilizado, significa um radical de hidrocarbonetos possuindo pelo menos uma ligação tripla incluindo, mas não limitando a, etinil, propinil, 1-butinil, 2-butinil e semelhantes.

O termo "alcóxi", conforme aqui utilizado, significa um grupo de O-alquil em que "alquil" é definido acima.

O termo "aril", conforme aqui utilizado, significa grupo mono-carbocíclico ou mono-heterocíclico que pode conter 0-4 heteroátomos selecionados de O, N e S; o referido grupo heterocíclico inclui moléculas heterocíclicas tanto insaturadas como saturadas;

em que as moléculas heterocíclicas insaturadas incluem furil, furazanil, imidazolil, iso-oxazolil, isotiazolil, oxazolil, pirazolil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, pirazinil, piridazinil, tienil, tetrazolil, tiazolil, triazinil, tiofenil, triazolil, e seus N-óxidos e S-óxidos;

e em que as moléculas heterocíclicas saturadas incluem azetidinil, 1,4-dioxanil, hexaidroazepinil, piperazinil, piperidinil, pirrolidinil, piperidin-2-ona-il, pirrolidin-2-ona-il, morfolinil, tetraidrofuranil, tiomorfolinil, e tetraidrotienil, e seus N-óxidos e S-óxidos.

O termo "heterociclil", conforme aqui utilizado, significa um anel saturado que compreende um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de tais grupos de heterociclil incluem azetidinil, 1,4-dioxanil, hexaidroazepinil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tetraidrofuranil, tiomorfolinil, e tetraidrotienil, e seus N-óxidos e S-óxidos.

O termo "C_0", como usado aqui, significa ligação direta.

O termo "grupo de proteção", como usado aqui, significa um grupo de proteção hidroxi ou amino que é selecionado a partir de grupos de proteção hidroxi ou amino típicos descritos em Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1991);

O termo "tratando", como usado aqui, refere-se à reverter, aliviar, inibir o progresso de, ou prevenir o distúrbio ou condição ao qual tal termo se aplica, ou um ou mais sintomas de tal distúrbio ou condição. O termo "tratamento" como usado aqui refere-se ao ato de tratar, como "tratando" é definido imediatamente acima.

Os termos "tratando" e "tratamento", como usados aqui, referem-se ao tratamento curativo, paliativo e profilático, incluindo reverter, aliviar, inibir o progresso de, ou prevenir o distúrbio ou condição ao qual tal termo se aplica, ou um ou mais sintomas de tal distúrbio ou condição.

Como usado aqui, o artigo "um" ou "uma" refere-se à ambas as formas singulares e plurais do objeto ao qual ele se refere a menos que indicado o contrário.

Incluídos dentro do escopo dos "compostos da invenção" estão todos os sais, solvatos, hidratos, complexos, polimorfos, prodrogas, derivados radiorotulados, estereoisômeros e isômeros óticos dos compostos de fórmula (I).

Os compostos de fórmula (I) podem formar sais de adição de ácido dos mesmos. Será apreciado que para uso na medicina os sais dos compostos de fórmula (I) devem ser farmaceuticamente aceitáveis. Sais farmaceuticamente aceitáveis adequados serão aparentes para aqueles versados na técnica e incluem aqueles descritos em J. Pharm. Sci, 1977, 66, 1-19, como sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos ex. ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico ou fosfórico; e ácidos orgânicos ex. ácido succínico, maleico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiônico, fumárico, cítrico, tartárico, benzóico, p-toluenesulfônico, metanossulfônico ou naftalenosulfônico. Certos compostos de fórmula (I) podem formar sais de adição de ácido com um ou mais equivalentes do ácido. A presente invenção inclui dentro de seu escopo todas as formas estequiométricas e não-estequiométricas possíveis. Alpem disso, certos compostos contendo uma função ácida como um carboxi podem ser isolados na forma de seu sal inorgânico no qual o contra íon pode ser selecionado a partir de sódio, potássio, lítio, cálcio, magnésio e similares, assim como a partir de bases orgânicas.

Os compostos de fórmula (I) e sais dos mesmos podem ser preparados na forma cristalina ou não-cristalina, e, se cristalina, podem opcionalmente ser hidratados ou solvatados. Esta invenção inclui dentro de seu escopo hidratos ou solvatos estequeiométricos assim como compostos contendo quantidades variáveis de água e/ou solvente.

Sais e solvatos tendo contra íons não-farmaceuticamente aceitáveis ou solventes associados estão dentro do escopo da presente invenção, por exemplo, para uso como intermediários na preparação de outros compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Adicionalmente, os compostos de fórmula (I) podem ser administrados como pró-drogas. Como usado aqui, uma "pró-droga" de um composto de fórmula (I) é um derivado funcional do composto que, mediante administração a um paciente, eventualmente libera o composto de fórmula (I) in vivo. A administração de um composto de fórmula (I) como uma pró-droga pode permitir que uma pessoa versada na técnica faça um ou mais dos seguintes: (a) modifique o início da ação do composto in vivo; (b) modifique a duração da ação do composto in vivo; (c) modifique o transporte ou distribuição do composto in vivo; (d) modifique a

solubilidade do composto in vivo; e (e) supere um efeito colateral ou outra dificuldade encontrada com o composto. Derivados funcionais típicos usados para preparar pró-drogas incluem modificações do composto que são quimicamente ou enzimaticamente clivados in vivo. Tais modificações, que incluem a preparação de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos, e carbamatos, são bem conhecidas para aqueles versados na técnica.

Em alguns dos compostos de fórmula (I), pode haver alguns átomos de carbono quirais. Em tais casos, os compostos de fórmula (I) existem como estereoisômeros. A invenção se estende para todos os isômeros óticos como formas estereoisomeróicas dos compostos de fórmula (I) incluindo enantiômeros, diaestereoisômeros e misturas dos mesmos, como racematos. As diferentes formas estereoisomeróicas podem ser separadas ou resolvidas uma a partir da outra por métodos convencionais ou qualquer dado isômero pode ser obtido pelas sínteses estereoseletivas ou assimétricas convencionais.

Alguns dos compostos aqui podem existir em várias formas tautométricas e deve ser compreendido que a invenção engloba todas essas formas tautométricas.

A invenção também inclui compostos isotopicamente rotulados, que são idênticos àqueles descritos aqui, mas para o fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrados na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, iodo, e cloro, como ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{123}I e ^{125}I. Os compostos da invenção que contêm os isótopos acima mencionados e/ou outros isótopos de outros átomos estão dentro do escopo da presente invenção. Compostos isotopicamente rotulados da presente invenção, por exemplo aqueles nos quais isótopos radiativos como ^{3}H, ^{14}C estão incorporados, são úteis em ensaios de distribuição de droga e/ou tecido do substrato. Isótopos tritiados, i.e., ^{3}H, e carbono-14, i.e., ^{14}C, são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Os isótopos ^{11}C e ^{18}F são particularmente úteis em PET (tomografia por emissão de positron), e os isótopos ^{125}I são particularmente úteis em SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único), todo úteis em exames por imagem do cérebro. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados como deutério, i.e., ^{2}H, pode render determinadas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo meia-vida in vivo aumentada ou exigências de dose reduzidas e, a partir daqui, pode ser preferida em algumas circunstâncias,

Os compostos isotopicamente rotulados da invenção podem geralmente ser preparados pela realização dos procedimentos divulgados nos Esquemas e/ou nos Exemplos abaixo, depois substituindo um reagente isotopicamente rotulado prontamente disponível para um reagente não-isotopicamente rotulado.

As potências e eficácias dos compostos desta invenção para TRPM8 podem ser determinadas por ensaio repórter realizado no receptor clonado humano como descrito aqui. Os compostos de fórmula (I) tem demonstrado atividade antagonística no receptor de TRPM8, usando o ensaio funcional descrito aqui.

Os compostos de fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são portanto de uso no tratamento de condições ou distúrbios que são mediados pelo receptor TRPM8. Em particular os compostos de fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são de uso no tratamento de uma ampla faixa de doenças, síndromes e distúrbios, em particular para o tratamento de doenças e distúrbios inflamatórios, de dor e urológicos, como dor crônica, dor neutopática incluindo alodinia ao frio e neutopatia diabética, dor de pós-operatório, osteoartrite, dor artrítica reumatóide dor de câncer, neuralgia, neuropatias, algesia, lesão nervosa enxaqueca, cefaléia em salvas e de tensão, isquemia, síndrome do baço irritável, neutodegeneração, fibromialgia, derrame, coceira, distúrbios psiquiátricosincluindo ansiedade e depressão e distúrbios inflamatórios como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica, ou das vias aéreas i.e., COPD, hipertensão pulmonar, angústia incluindo outros distúrbios relacioados ao estresse, doenças e distúrbios urológicos como superatividade da bexiga urinária ou bexiga superativa, incontinência urinária, superatividade da bexiga urinária neurogênica ou hiperflexia da bexiga urinária, superatividade da bexiga urinária idiopática ou instabilidade da bexiga urinária, hiperplasia prostática benigna, e sintomas do trato urinário inferior, e combinações dos mesmos.

As atividades do composto (I) para cada doença, síndrome e distúrbios descrito acima pode ser confirmada no modelo adequado conhecido por aqueles versados na técnica. Por exemplo, as atividades dos compostos de fórmula (I) para a dor neuropática foram confirmadas no modelo induzido por lesões por constrição crônica (CCI), como alodínia ao frio e modelo de alodínia estática.

Deve ser entendido que "tratamento" como usado aqui inclui profilaxia, bem como o alívio de sintomas estabelecidos.

Uma composição farmacêutica da invenção, que pode ser preparada pela mistura, devidamente à temperatura ambiente e pressão atmosférica, é

normalmente adaptada para administração oral, parenteral ou retal e, como tal, pode estar na forma de comprimidos, cápsulas, preparações líquidas orais, pós, grânulos, pastilhas, pós reconstituíveis, soluções ou suspensões injetáveis ou infusíveis ou supositórios. Composições administradas por via oral são geralmente preferidas. Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar na forma de dose unitária, e podem conter excipientes convencionais, tais como agentes de ligação (por exemplo, amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona ou hidroxipropil metilcelulose); preenchedores (por exemplo, lactose, celulose microcristalina ou hidrogenofosfato de cálcio); lubrificantes de compressão (estearato de magnésio, por exemplo, talco ou sílica); desintegrantes (por exemplo, amido de batata ou glicolato de amido sódico); agentes umectantes aceitáveis (por exemplo, sulfato de lauril de sódio). Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal.

As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensão aquosa ou oleosa, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou pode estar na forma de um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes de usar. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão (ex., xarope de sorbitol, derivados de celulose ou gorduras hidrogenadas comestíveis), agentes emulsificantes (por exemplo, lecitina ou acácia), veículos não-aquosos (que podem incluir óleos comestíveis por exemplo, óleo de amêndoa, ésteres oleosos, etil álcool ou óleos vegetais fracionados), conservantes (por exemplo, metil ou propil-p-hidroxibenzoatos ou ácido sórbico), e, se desejado, aromatizantes ou corantes convencionais, sais de tampão e agentes edulcorantes conforme o caso. As preparações para a administração oral podem ser adequadamente formuladas para dar liberação controlada do composto ativo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Para administração parenteral, as formas de dose unitária de fluido são preparadas utilizando um composto de fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo estéril. As formulações para a injeção podem ser apresentadas na forma de dose unitária, por exemplo, em ampolas ou em dose-múltipla, utilizando um composto de fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo estéril, opcionalmente com um conservante acrescentado. As composições podem assumir várias formas, tais como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem

conter agentes formulatórios tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou de dispersão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó para a constituição com um veículo adequado, por exemplo, água apirogênica estéril, antes de usar. O composto, dependendo do veículo e concentração usados, pode ser suspenso ou dissolvido no veículo. Na preparação de soluções, o composto pode ser dissolvido para injeção e filtro esterilizado antes de encher em um frasco adequado ou ampola e vedar. Vantajosamente, adjuvantes, como um anestésico local, conservantes e agentes de tamponamento são dissolvidos no veículo. Para melhorar a estabilidade, a composição pode ser congelada após o enchimento no frasco e a água removida sob vácuo. Suspensões parenterais são preparadas substancialmente da mesma maneira, exceto pelo fato de que o composto é suspendido no veículo em vez de ser dissolvido, e a esterilização não pode ser realizada por filtragem. O composto pode ser esterilizado pela exposição ao óxido de etilene antes de suspensão de um veículo estéril. Vantajosamente, um surfactante ou agente umectante é incluído na composição para facilitar a distribuição uniforme do composto.

As loções podem ser formuladas com uma base aquosa e oleosa e em geral irão conter também um ou mais agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes espessantes, ou agentes de coloração. Gotas podem ser formuladas com uma base aquosa ou não aquosa que inclui também um ou mais agentes dispersantes, agentes estabilizadores, agentes de solubilização ou agentes de suspensão. Elas também podem conter um conservante.

Os compostos de fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos também podem ser formulados em composições retais, tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositório convencionais, tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Os compostos de fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis também podem ser formulados como preparações de depósito. Tais formulações de longa ação podem ser administradas pela implantação (por exemplo, subcutânea ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos de fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal pouco solúvel.

Para administração intranasal, os compostos de fórmula (I) ou sais

farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser formulados como soluções para a administração através de um dispositivo de dose medida ou unitária ou alternativamente como uma mistura do pó com um transportador adequado para a administração através de um dispositivo de entrega adequado. Assim os compostos de fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser formulados para administração oral, bucal, parenteral, tópica (incluindo oftálmica e nasal), de depósito ou retal em uma forma adequada para a administração por inalação ou insuflação (quer através da boca ou do nariz). Os compostos de fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser formulados para a administração tópica na forma de pomadas, cremes, géis, loções, pessários, aerossóis ou gotas (por exemplo, gotas para olho, ouvido ou nariz). Pomadas e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes de espessamento e/ou gelificantes adequados. Pomadas para a administração para os olhos podem ser fabricadas de forma estéril, usando componentes esterilizados.

Um antagonista TRPM8 pode ser útil combinado com outro composto farmacologicamente ativo, com dois ou mais outros compostos farmacologicamente ativos, particularmente no tratamento de inflamação, dor e doenças e distúrbios urológicos. Por exemplo, um antagonista de TRPM8, particularmente um composto de fórmula (I), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido acima, pode ser administrado simultaneamente, sequencialmente ou separadamente em combinação com um ou mais agentes selecionados a partir de:

- um analgésico opióide, por exemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfano, metadona, meperidina, fentanil, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina ou pentazocina;

- uma droga antiinflamatória não-esteroidal (NSAIDs), por exemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, napoxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozin, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina ou zomepirac;

- um sedativo de barbiturato, por exemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal ou tiopental;

- uma benzodiazepina tendo uma ação sedativa, por exemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam ou triazolam;

- um antagonista H1 tendo uma ação sedativa, por exemplo, difenidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina ou clorciclizina;

- um sedativo, como glutetimida, meprobamato, metaqualona ou dicloralfenazona;

- um relaxante muscular esqueletal, por exemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol ou orfrenadina;

- um antagonista do receptor de NMDA, ex., dextrometorfano, ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) ou seu dextrorfano metabólito ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), cetamina, memantina, pirroloquinolina quinino, ácido cis-4- (fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex (marca registrada), uma formulação de combinação de morfina e dextrometorfano), topiramato, neramexano ou perzinfotel incluindo um antagonista de NR2B, por exemplo, ifenprodil, traxoprodil ou (–)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;

- um alfa-adrenérgico, por exemplo, doxazosina, tansulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinil, ou 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il) -5-(2-piridil)quinazolina;

- um antidepressivo tricíclico, ex., desipramina, imipramina, amitriptilina ou nortriptilina;

- um anticonvulsivante, por exemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiratmate ou valproato;

- um antagonista de taquicina (NK)m particularmente um antagonista NK-3, NK-2 ou NK-1, ex., (alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluormetil)benzil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil) -7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftthridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etoxi-3-(4-fluorfenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant e 3-[[2-metoxi-5-(trifluormetoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S);

- um antagonista muscarínico, por exemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloreto de trópsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratrópio;

- um inibidor seletivo de COX-2, por exemplo, celecoxib, rofecoxib,

parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib ou lumiracoxib;

- um analgésico de alcatrão carbonífero, em particular paracetamol;

- um neurolépticos como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, raclopride, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindor, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinertant, Miraxion (marca Registrada) ou sarizotan;

- um agonista do receptor de vanilóide (por exemplo, resinferatoxina) ou antagonista (por exemplo, capsazepina);

- um beta-adrenérgico como o propranolol;

- um anestésico local, tal como mexiletina;

- um corticosteróide como a dexametasona;

- um antagonista ou agonista do receptor 5-HT, particularmente um agonista de 5-HT1B/1D como eletriptano, sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano ou rizatriptano;

- um antagonista do receptor de 5-HT2A, como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);

- um analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronicline (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buteno-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidinilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) ou nicotina;

- Tramadol (marca registrada);

- um inibidor PDEV, como 5-[2-etóxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexaidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 ou tadalafil), 2-[2-etóxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butóxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
5-(5-acetil-2-propóxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidinil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
5-[2-etóxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,

4-[(3-cloro-4-metoxibenzil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidino-5-carboxamida,
3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-di-hidro-1H-pirazoio[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibenzenossulfonamida;

- um ligante alfa-2-delta como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1alfa,3alfa,5alfa)(3-amino-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3 aminometil-5 metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3 amino-5 metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3 amino-5 metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenóxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorbenzil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-cicloexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloeptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3 aminometil-5 metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3 amino-5 metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3 amino-5 metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico e ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;

- um canabinoide;

- antagonista de receptor 1 de subtipo de glutamato metabotrópico (mGluR1);

- um inibidor de reabsorção de serotonina como sertralina, demetilsertralina metabólido de sertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabólito de fluoxetina desmetil), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, desmetilcitalopram metabólito de citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina e trazodona;

- um inibidor de reabsorção de noradrenalina (norepinefrina), como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, buproprion, hidroxibuproprion metabólito de buproprion, nomifensina e viloxazina (Vivalan (marca registrada)), especialmente um inibidor de reabsorção seletivo para noradrenalina como reboxetina, em particular (S,S)-reboxetina;

- um inibidor de reabsorção duplo de serotonina-noradrenalina, como venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina metabólito de venlafaxina, clomipramina, desmetilclomipramina metabólito de clomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;

- um inibidor de óxido nítrico síntase induzível (iNOS) como

S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína,
S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína,
S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico,
2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridinocarbonitril,
2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitril,
(2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluormetil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol,
2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluormetil)-3-piridinocarbonitril, 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitril,
N-[4-[2-(3-clorobenzilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina, ou guanidinoetildissulfeto;

- um inibidor de acetilcolinesterase como donepezil;

- um anatagonista do subtipo 4 de prostaglandina E2 (EP4) como N-[({2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbenzenossulfonamida ou ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorfenóxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;

- um anatagonista B4 de leucotrieno; como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidróxi-croman-7-il)-ciclopentanecarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E- hexenil]oxifenóxi]-valérico (ONO-4057) ou DPC-11870;

- um inibidor de 5-lipoxigenase, como zileuton, 6-[(3-flúor-5-[4-metóxi-3,4,5,6-tetraidro-2H-piran-4-il])fenóxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), ou 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);

-um bloqueador dos canais de sódio, tais como a lidocaína;

- um antagonista de 5-HT3, como ondansetron;

- uma droga da quimioterapia, como a oxaliplatina, 5-fluorouracil, leucovolina, paclitaxel

e os sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos dos mesmos.

Tais combinações oferecem vantagens significativas, incluíndo a atividade sinérgica, na terapia.

A composição pode conter de 0,1% a 99%, em peso, de preferência de 10 a 60% em peso, do material ativo, dependendo do método de administração. A dose do composto utilizada no tratamento dos transtornos acima mencionados pode variar de maneira habitual com a gravidade dos distúrbios, o peso do doente, e outros fatores semelhantes.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou

uma composição farmacêutica do mesmo inclui uma faixa de dose de cerca de 0,05 mg a cerca de 3000 mg, em especial de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg ou, mais particularmente, de cerca de 10 mg a cerca de 500 mg do ingrediente ativo em um regime de cerca de uma vez por dia ou mais de uma vez por dia, por exemplo duas, três ou quatro vezes por dia para uma média humana (70 kg), embora, seja evidente para uma pessoa versada na técnica que a quantidade terapeuticamente eficaz de compostos ativos da invenção podem variar assim como as doenças, síndromes, condições e doenças sendo tratadas.

Para a administração oral, uma composição farmacêutica é de preferência fornecida na forma de comprimidos contendo cerca de 0,01, cerca de 10, cerca de 50, cerca de 100, cerca de 150, cerca de 200, cerca de 250 e, cerca de 500 miligramas do composto inventivo como o ativo ingrediente.

Vantajosamente, um composto de fórmula (I) pode ser administrado em uma dose única diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas por duas, três e quatro vezes ao dia.

As dosagens ideais de um composto de fórmula (I) a ser administrado podem ser facilmente determinadas e irão variar com o composto especial usado, o modo de administração, a intensidade da preparação, e o avanço da doença, síndrome, condição ou distúrbio. Alpem disso, fatores associados com o indivíduo em particular sendo tratado incluindo idade, peso, dieta e tempo de administração do indivíduo, resultarão na necessidade de ajuste da dose para atingir um nível terapêutico adequado.

As dosagens acima são, portanto, exemplares do caso médio. Podem ser, é claro, exemplos individuais sendo que maiores ou menores faixas de dosagem são necessárias, e estas estão dentro do escopo desta invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem ser administrados em qualquer uma das composições e regimes posológicos anteriores ou por meio dessas composições e regimes de dosagem estabelecidos na técnica sempre que o uso de um composto de fórmula (I) for necessário para um indivíduo que dele necessite.

Como antagonistas dos canais de íons de TRPM8, os compostos de fórmula (I) são úteis em métodos para tratar e prevenir uma doença, uma síndrome, uma condição, ou um distúrbio em um indivíduo, incluíndo um animal, um mamífero e um human no qual a doença, a síndrome, a condição, ou o distúrbio é afetado pela modulação dos receptores de TRPM8. Tais métodos compreendem, consistem em e consistem essencialmente na administração a um indivíduo,

incluindo um animal, um mamífero e um ser humano em necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, sal ou solvato de fórmula (I). Em particular, os compostos de fórmula (I) são úteis para prevenir ou tratar a dor ou doenças, síndromes, condições ou distúrbios causando tal dor, ou disfunção vascular ou pulmonar. Mais particularmente, os compostos de fórmula (I) são úteis para prevenir ou tratar a dor inflamatória, condições de hipersensibilidade inflamatória, dor neuropática, ansiedade, depressão, e doenças cardiovasculares agravadas pelo frio, incluindo doença vascular periférica, hipertensão vascular, hipertensão pulmonar, doença de Raynaud , e doença arterial coronária, através da administração a um indivíduo que deles necessitem de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I).

Exemplos de dor inflamatória incluem dor devido a uma doença, condição, síndrome, transtorno, ou um estado de dor incluindo doença inflamatória intestinal, dor visceral, enxaqueca, dor pós-operatória, osteoartrite, artrite reumatóide, dor nas costas, dor lombar, dor nas articulações, dor abdominal, dor no peito, de trabalho, doenças músculo-esqueléticas, doenças de pele, dor de dente, pirese, queimadura, queimadura solar, picada de cobra, picada de cobra venenosa, picada de aranha, picada de inseto, bexiga neurogênica, cistite intersticial, infecção urinária, rinite, dermatite de contato/hipersensibilidade, coceira, eczema, faringite, mucosite, enterite, síndrome do intestino irritável, colecistite, pancreatite, síndrome de dor pós-mastectomia, dor menstrual, endometriose, dor de cabeça sinusal, cefaléia tensional ou aracnoidite.

Um tipo de dor inflamatória é hiperalgesia inflamatória, que pode ser ainda distinguida como hiperalgesia inflamatória somática ou hiperalgesia visceral inflamatória. A hiperalgesia somática inflamatória pode ser caracterizada pela presença de um estado inflamatório de hiperalgesia em que uma hipersensibilidade a estímulos térmicos, mecânicos e/ou químicas existe. A hiperalgesia visceral inflamatória também pode ser caracterizada pela presença de um estado inflamatório de hiperalgesia, em que uma irritabilidade visceral maior existe.

Exemplos de hiperalgesia inflamatória incluem uma doença, síndrome, condição, distúrbio, ou estado de dor incluindo inflamação, osteoartrite, artrite reumatóide, dor nas costas, dor nas articulações, dor abdominal, doenças músculo-esqueléticas, doenças de pele, dor pós-operatória, dor de cabeça, dor de dente, queimadura, queimadura, picada de inseto, bexiga neurogênica,

incontinência urinária, cistite intersticial, infecção do trato urinário, tosse, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, rinite, dermatite de contato/hipersensibilidade, coceira, eczema, faringite, enterite, síndrome do intestino irritável, doenças inflamatórias intestinais incluindo doença de Crohn ou colite ulcerativa.

Uma modalidade da presente invenção e direcionada a um método para o tratamento da hiperalgesia inflamatória somática em que uma hipersensibilidade a estímulos térmicos, mecânicos e/ou químicos existe, compreendendo a etapa de administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, sal ou solvato de fórmula (I).

Uma modalidade da presente invenção é direcionada a um método para o tratamento da hiperalgesia visceral inflamatória em que uma irritabilidade visceral aumentada existe, compreendendom consistindo em e/ou consistindo essencialmente na etapa de administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, sal ou solvato de fórmula (I).

Uma modalidade da presente invenção é direcionada a um método para o tratamento da alodinia ao frio neuropática em que uma hipersensibilidade à estímulos de resfriamento existe, compreendendo, consistindo em e/ou consistindo essencialmente na etapa de administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, sal ou solvato de fórmula (I).

Exemplos de uma condição de hipersensibilidade inflamatória incluem incontinência urinária, hipertrofia prostática benigna, tosse, asma, rinite e hipersensibilidade nasal, coceira, dermatite de contato e/ou alergia cutânea, e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Exemplos de uma dor neuropática incluem dor devido a uma doença, síndrome, condição, distúrbio, ou estado de dor incluindo câncer, distúrbios neurológicos, cirurgia da coluna e nervos periféricos, tumor cerebral, traumatismo crânio-encefálico (TCE), trauma na medula espinhal, síndrome de dor crônica, fibromialgia, síndrome da fadiga crônica, neuralgias (neuralgia do trigêmeo, neuralgia glossofaríngeo, neuralgia pós-herpética e causalgia), lupus, sarcoidose, neuropatia periférica, neuropatia periférica bilateral, neutopatia diabética, dor central, neuropatias associadas com lesão medular, acidente vascular cerebral, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Parkinson, esclerose múltipla, neurite ciática, neuralgia mandibular, neurite periférica, polineurite, dor de mutilação, dor do membro fantasma, fraturas ósseas, dor neuropática oral, dor de

Charcot, síndrome de dor regional complexa I e II (CRPS I/II), radiculopatia, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome da boca queimando, neurite ótica, neurite pós-febril, neurite migrar, neurite segmentar, neurite de Gombault, neuralgia, neuronite cervicobraquial, neuralgia craniana, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaringeal, enxaqueca, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamária, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia vermelha, nevralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, vulvodinia, ou neuralgia vidiana.

Um tipo de dor neuropática é alodinia ao frio neuropática, que pode ser caracterizada pela presença de um estado alodínico associado à neuropatia associada em que uma hipersensibilidade a estímulos de refrigeração existe. Exemplos de alodinia ao frio neuropática incluem alodinia devido a uma doença, condição, síndrome, distúrbio ou estado de dor incluindo dor neuropática ou neuralgia, dor decorrente da cirurgia do nervo periférico e espinha e trauma, traumatismo crânio-encefálico (TCE), neuralgia do trigêmeo, neuralgia pós-herpética , causalgia, neuropatia periférica, neutopatia diabética, dor central, neurite, acidente vascular cerebral periférico, polineurite, síndrome de dor regional complexa I e II (CRPS I/II) e radiculopatia.

Exemplos de ansiedade incluem ansiedade social, dustúrbio de estresse pós-traumático, fobias, fobia social, fobias específicas, distúrbios de pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, estresse agudo, distúrbio de ansiedade de separação, e distúrbio de ansiedade generalizado.

Exemplos de depressão incluem depressão maior, transtorno bipolar, transtorno afetivo sazonal, depressão pós-parto, depressão maníaca, e depressão bipolar.

Síntese Geral

Durante todo o presente pedido, as seguintes abreviações são usadas com os seguintes significados:

DMF: N,N-Dimetilformamida

TF: Tetraidrofurano

DMSO: Dimetilsulfóxido

EtOAc: Acetato de etila

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

DCM: Diclorometano

DME: 1,2-dimetoxietano

TFA: Ácido trifluoracético
MeCN: Acetonitrila
Et3N: Trietilamina
DMAP: 4-Dimetilaminopiridina
EDC: Cloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida
FMOC: 9-Fluorenilmetoxicarbonil
HOBT: 1-Hidroxibenztriazol
HBTU: Hexafluorfosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
BOP: Hexafluorfosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino) fosfônio
HPLC: Cromatografia liquida de alta pressão
tR: Tempo de retenção
MHz: Megahertz
NMR: Ressonância magnética nuclear
TLC: Cromatografia de camada fina

O termo de "base" não tem da mesma forma nenhuma limitação particular na natureza das bases usadas, e qualquer base comumente usada em reações deste tipo podem igualmente ser usadas aqui. Exemplos de tais bases incluem: hidrpoxidos de metal alcalino, tais como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de bário e; hidretos de metal alcalino, como hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio e; alcóxidos de metais alcalinos, como metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de potássio e; carbonatos de metal alcalino, como o carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio e; hidrogencarbonatos de metal alcalino, como hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio e, aminas, tais como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N, N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4,3,0]no-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo [2,2,2]octano (DABCO), 1,8-diazabiciclo [5,4,0]undec-7-eno (DBU), lutidina e colidina; amidas de metais alcalinos, como a amida de lítio, amida de sódio, amida de potássio, amida de diisopropil lítio, amida de diisopropil potássio, amida de diisopropil sódio, amida de bis de lítio (trimetilsilil) potássio e amida de bis(trimetilsilil). Destes, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, DBN, DABCO, piridina, lutidina colidina, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de potássio, hidróxido de potássio, hidróxido de bário e carbonato de césio são os preferidos.

As reacções são normalmente realizadas de preferência e na presença de

solventes inertes. Não há nenhuma restrição e em particular sobre a natureza do solvente a ser empregado, desde que ele não tenha efeito adverso sobre as reação dos reagentes envolvidos e que possa dissolver os reagentes, pelo menos até certo ponto. Exemplos de solventes adequados incluem, mas não limitados a: hidrocarbonetos halogenados, como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono e dicloroetano; éteres, como dietil éter, diisopropil éter, THF, e dioxano, hidrocarbonetos aromáticos, como benzeno, tolueno e nitrobenzeno, amidas, tais como, DMF, N, N-dimetilacetamida, ácido hexametilfosfórico e triamida; aminas, tais como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, N,N-dimetilanilina , e N,N-dietilanilina; álcoois, como metanol, etanol e butanol, propanol, isopropanol,; nitrilas, como benzonitrila e acetonitrila; sulfóxidos, como dimetil sulfóxido (DMSO) e sulfolano; cetonas, como acetona e dietilcetona. Destes solventes, incluindo mas não limitados a DMF, DMSO, THF, dietiléter, diisopropiléter, dimetoxietano, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio e dicloroetano são os preferidos.

{Exemplos}

A invenção é ilustrada nos seguintes exemplos não limitantes nos quais, a menos que indicado o contrário: todos os reagentes estão comercialmente disponíveis, todas as operações foram realizadas a temperatura ambiente, isto é, na faixa de cerca de 18 a 25°C; a evaporação do solvente foi realizada usando um evaporador giratório sob pressão reduzida com uma temperatura de banho de até cerca de 60°C; as as reações foram monitoradas por cromatografia de camada fina (TLC) e os tempos de reação são dados para ilustração somente; a estrutura e pureza de todos os compostos isolados foram asseguradas por pelo menos uma das seguintes técnicas: TLC (places de TLC pré-revestidas com F_{254} de sílica gel 60 da Merck ou places de HPTLC pré-revestidas com NH_2 F_{254} da Merck), espectrometria de massa ou ressonância magnética nuclear (NMR). Os rendimentos são dados para fins ilustrativos somente. A cromatografia em coluna instantânea foi realizada usando sílica gel 60 da Merck (230-400 malha ASTM) ou Fuji Silysia Chromatorex (marca registrada) DU3050 (Tipo Amino, 30-50 micrômetros) ou Biotage sílica (32-63 mm, KP-Sil) ou sílica ligada a amino da Biotage (35-75 mm, KP-NH). A purificação dos compostos usando sistema de LC-MS preparativo foi realizada pelos seguintes aparelhos e condições ("Processo A"); Aparelho; Coluna do sistema Waters MS-trigger AutoPurification™; Waters XTerra C18, 19 x 50mm, partícula de 5mm, Método A; Metanol ou

acetonitrila/0,05%(v/v) solução aquosa de ácido fórmico, Método B; Metanol ou acetonitrila/0,01%(v/v) solução aquosa de amônia. A purificação usando HPLC("Processo B") foi realizada pelos seguintes aparelhos e condições: Aparelho; Sistema de HPLC preparativa com acionamento por UV, Waters (Coluna; XTerra MS C18, 5 micrômetros, 19 x 50 mm ou 30 x 50 mm), Detector; UV 254 nm, Condições; acetonitrila:0,05% solução aquosa de ácido fórmico ou acetonitrila:0,01% solução aquosa de amônia; 20 mL/min (19 x 50 mm) ou 40 mL/min (30 x 50 mm) a temperatura ambiente. Dados espectrais de massa de baixa resolução (ESI) foram obtidos pelos seguintes aparelhos e condições: Aparelho; sistema de HPLC da Waters Alliance no espectrômetro de massa ZQ ou ZMD e detector de UV. A reação de microonda foi realizada pelo Intiator (marca registrada) Sixty (Biotage). Os dados de NMR foram determinados a 270 MHz (JEOL JNM-LA 270 espectrômetro) ou 300 MHz (JEOL JNM-LA300) usando clorofórmio deuterado (99,8% D) ou dimetilsulfóxido (99,9% D) como solvente a menos que indicado o contrário, em relação ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno em partes por milhão (ppm); as abreviações convencionais usadas são: s = singleto, d = doupleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipleto, br = amplo, etc. Os símbolos químicos tem seus significados comuns; microL (microlitro(s)), microg (micrograma(s)), M (mol(s) por litro), L(litro(s)), mL (millilitro(s)), g (grama(s)), mg(miligrama(s)), mol (moles), mmol (milimoles).

Condições para determinação do tempo de retenção de LC-MS:

Método A:

Aparelho: Waters Acquity Ultra Performance LC no Detector de TUV e espectrômetro de massa ZQ

Coluna: XTerra MS C18 3,5 micrômetro, 2,1x30 mm

Temperatura da coluna: 45 °C

Solventes:

A1: acetonitrila

B1: 5 mM solução aquosa de acetato de amônio

(Tabela 1)

Tempo (min)	A1(%)	B1(%)
0	4	96
2	96	4
4	96	4
	tempo de funcionamento	4,0 min

fluxo	0,5 mL/min

Método B:

Aparelho: Waters Acquity Ultra Performance LC no Detector de TUV e espectrômetro de massa ZQ

Coluna: XTerra MS C18 3,5micrômetro, 2,1x30 mm

Temperatura da coluna: 45 °C

Solventes:

A1: acetonitrila

B1: 5 mM solução aquosa de acetato de amônio

(Tabela 2)

Tempo (min)	A1(%)	B1(%)
0	32	68
2	96	4
4	96	4
	tempo de funcionamento	4,0 min
	fluxo	0,5 mL/min

Condições para determinação do tempos de retenção de HPLC:

Método C:

Aparelho: Waters Acquity Ultra Performance LC no Detector de TUV e espectrômetro de massa ZQ

Coluna: Waters ACQUITY C18, 2,1x100mm, 1,7 micrômetro particle

Temperatura da coluna: 60 °C

Solventes:

A1: 10 mM solução aquosa de acetato de amônio

B1: Acetonitrila

(Tabela 3)

Tempo (min)	A1(%)	B1(%)
0	95	5
0,1	95	5
1,8	5	95
2,3	95	5
	tempo de funcionamento	3,0 min
	fluxo	0,7 mL/min

Método D:

Aparelho: Sistema de HPLC Waters Alliance no espectrômetro de massa ZQ e detector de UV

Coluna: Waters SunFire C18 2,1x50mm, particular de 3,5 micrômetro

Temperatura da coluna: 40 °C

Solventes:

A: Água (Mili-Q)

B: Acetonitrila

C: 1% solução aquosa de ácido fórmico

D: 1% solução aquosa de amônia

(Tabela 4)

Tempo (min)	A(%)	B (%)	C(%)	D(%)
0	90	5	5	0
0,5	90	5	5	0
3,5	0	95	5	0
4,5	90	5	5	0
	tempo de funcionamento		5 min	
	fluxo		1 mL/min	

Método E:

Aparelho: Sistema de HPLC Waters Alliance no espectrômetro de massa ZQ e detector de UV

Coluna: Waters XBridge C18 2,1x50mm, partícula de 3,5 micrômetro

Temperatura da coluna: 40 °C

Solventes:

A: Água (Mili-Q)

B: acetonitrila

C: 1% solução aquosa de ácido fórmico

D: 1% solução aquosa de amônia

(Tabela 5)

Tempo (min)	A(%)	B (%)	C(%)	D(%)
0	90	5	0	5
0,5	90	5	0	5
3,5	0	95	0	5
4,5	90	5	0	5

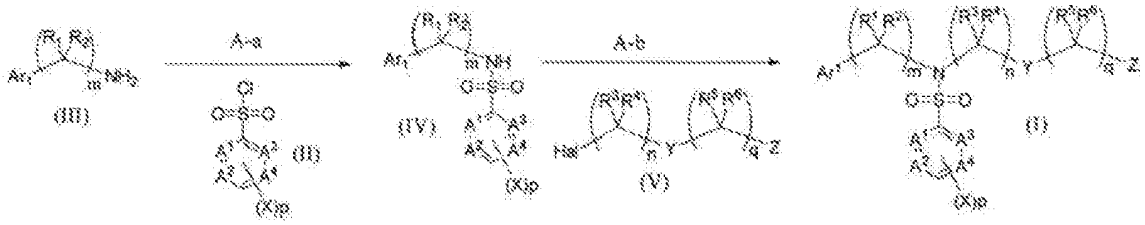
tempo de funcionamento	5 min
fluxo	1 mL/min

Todos os compostos de fórmula (I) podem ser preparados pelos procedimentos descritos nos métodos gerais apresentados abaixo ou pelos métodos específicos descritos na seção de Exemplos e a seção de Preparações, ou por modificações de rotina dos mesmos. A presente invenção também engloba qualquer um ou mais destes processos para preparer os derivados de ácido sulfamoil benzóico de fórmula (I), além de quaisquer intermediários novos usados aqui.

Nos seguintes métodos gerais, Ar^1, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X, Y, m, n, p, e q são como anteriormente definidos para os derivados de ácido sulfamoil benzóico de fórmula (I) a menos que definido de outra forma.

<Esquema-A>

{Quim. 2}



Na Etapa A-a, os compostos de fórmula (IV) podem ser preparados pela sulfonilação do composto de fórmula (III) com o composto de fórmula (II) sob, por exemplo, condições de sulfonilação conhecidas na presença de uma base em um solvente inerte. Uma base preferida é selecionada a partir de, por exemplo, mas não limitado a: um hidróxido de metal alcalino ou alcalino terroso, alcóxido, carbonato, haleto ou hidreto, como o hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, tert-butóxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, fluoreto de potássio, hidreto de sódio ou hidreto de potássio; ou uma amina como a trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, piridina ou dimetilaminopiridina. Exemplos de solventes orgânicos aquosos ou não aquosos inertes adequados incluem: álcoois, como metanol ou etanol; éteres, como THF ou 1,4-dioxano; acetona; dimetilformamida; hidrocarbonetos halogenados, como DCM, 1,2-dicloroetano ou clorofórmio; e piridina; ou misturas dos mesmos. A reação pode ser realizada a uma temperatura na faixa de -10 °C a 150 °C, de preferência na faixa de 20 °C a 60 °C. Os tempos de reação são, em geral, de 10 minutos a 4 dias, de preferência de 30 minutos a

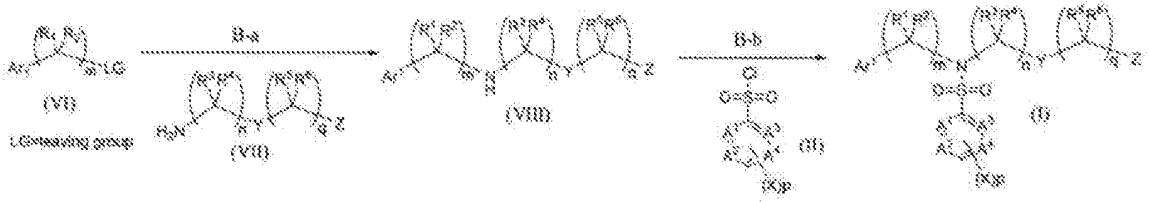
24 h.

Quando Hal é um grupo de halogênio como iodeto, brometo, ou cloreto, na Etapa A-b, um composto de fórmula (I) pode ser preparado pela reação de N-substituição de um composto de fórmula (IV) com heleto de alquil (V) na presença de uma base em um solvente inerte.

Exemplos de bases adequadas incluem: carbonato de potássio, carbonato de sódio e carbonato de césio. Exemplos de solventes adequados incluem: 1,4-dioxano, acetonitrila, DMSO e DMF. Esta reação pode ser realizada na presença de um agente aditivo adequado. Exemplos de tais agentes aditivos incluem: iodeto de sódio e iodeto de potássio. A reação pode ser realizada a uma temperatura de 20 °C a 150 °C, mais de preferência de 20 °C a 100 °C. Os tempos de reação são, em geral, de 5 minutos a 96 horas, mais de preferência de 30 minutos a 24 h.

<Esquema-B>

{Quim. 3}



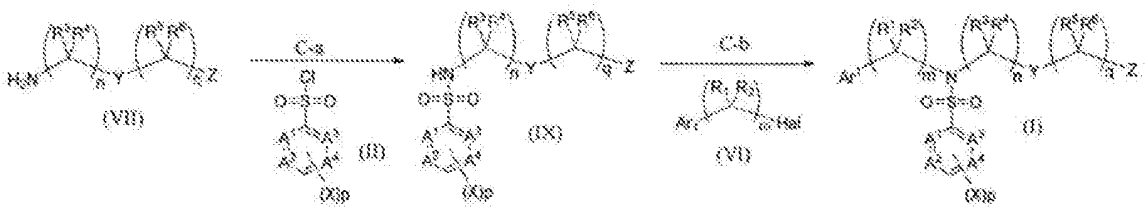
Quando o LG é um grupo de saída adequado como O-trifluorometanosulfonato, O-tosilato, O-mesilato, iodeto, brometo, ou cloreto, na Etapa B-a, um composto de fórmula (VIII) pode ser preparado pela N-alquilação e/ou N-arilação de um composto de fórmula (VII) com um composto de fórmula (VI) na presença de uma base em um solvente inerte. Exemplos de bases adequadas incluem: carbonato de potássio, carbonato de sódio e carbonato de césio. Exemplos de solventes adequadas incluem: 1,4-dioxano, acetonitrila, DMSO e DMF. A reação pode ser realizada à uma temperatura de 0 °C a 200 °C, mais de preferência de 20 °C a 160 °C. Os tempos de reação são, em geral, de 5 minutos a 96 h, mais de preferência de 30 minutos a 24 h. Em um caso alternativo, a reação pode ser realizada com sistema de microonda na presença de uma mesma base em um mesmo solvente inerte. A reação pode ser realizada a uma temperatura na faixa de 100 °C a 200 °C, de preferência na faixa de 120 °C a 150 °C. Os tempos de reação são, em geral, de 10 minutos a 5 h, de preferência de 15 minutos a 3 h.

Na Etapa B-b, um composto de fórmula (I) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula (VIII) pelo método descrito na Etapa A-a acima. Um

solvente inerte preferido é piridina. A reação pode ser realizada a uma temperatura na faixa de 100 °C a 150 °C, de preferência na faixa de 110 °C a 140 °C. Os tempos de reação são, em geral, de 10 minutos a 4 dias, de preferência de 24 h a 48 h.

<Esquema-C>

{Quim. 4}

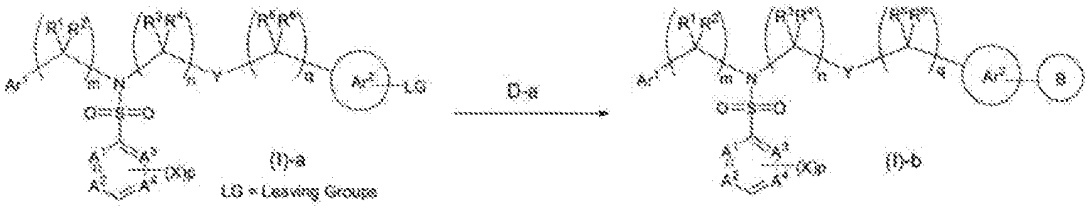


Na Etapa C-a, um composto de fórmula (IX) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula (VII) pelo método descrito na Etapa A-a acima.

Quando Hal é um grupo de halogênio como iodeto, brometo, ou cloreto, na Etapa C-b, um composto de fórmula (I) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula (IX) pelo método descrito na Etapa B-a acima.

<Esquema-D>

{Quim. 5}



Quando LG é um grupo de saída adequado como O-trifluorometanosulfonato, O-tosilato, O-mesilato, iodeto, brometo, ou cloreto e anel B é (C_3-C_6)cicloalquil e aril, na Etapa D-a, o composto de fórmula ((I)-b) pode ser preparado pelo acoplamento de um composto de fórmula ((I)-a) com reagents de metal (C_3-C_6) cicloalquil ou aril em mistura de co-solvente de água-orgânico sob condições de acoplamento na presença de um catalisador de metal de transição adequado e na presença ou ausência de uma base. Exemplos de catalisadores de metal de transição adequados incluem: tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), cobre(0), acetate de cobre(I), brometo de cobre(I), cloreto de cobre(I), iodeto de cobre(I), óxido de cobre(I), trifluorometanosulfonato de cobre(II), acetate de cobre(II), brometo de cobre(II), cloreto de cobre(II), iodeto de cobre(II), óxido de cobre(II), trifluorometanosulfonato de cobre(II), acetate de paládio(II), cloreto de paládio(II), bis(acetonitrila)dicloropaládio(II),

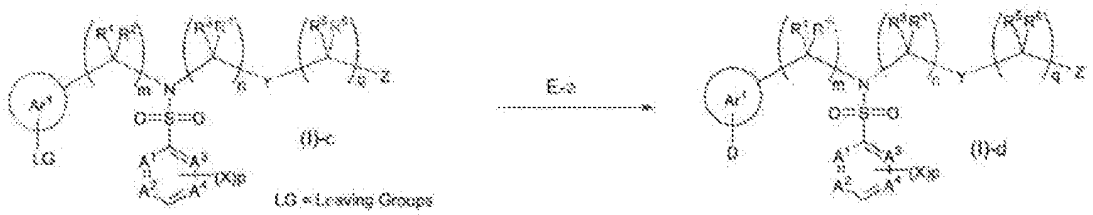
bis(diBenzilideneacetona)paládio(0), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) e dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio(II). Os catalisadores preferidos são tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), acetate de paládio(II), cloreto de paládio(II), bis(acetonitrila)dicloropaládio(0), bis(dibenzilidenoacetona)paládio(0), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) e dicloreto de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II).

Exemplos de reagents de metal de (C_3-C_6) cicloalquil e aril adequados incluem, mas não estão limitados a, ácidos borônicos como ácido ciclopropilborônico, ácido benzeno borônico e ácido 4-piridinil borônico; ésteres borônicos como pinacol éster de ácido ciclopropilborônico e pinacol éster de ácido benzenoborônico, neopentil glicol éster de ácido benzenoborônico; éster de N-metildietanolamina de ácido benzenoborônico; e sais de trifluoroborato como feniltrifluoroborato de potássio.

Exemplos de solvente orgânico adequado para a mistura de co-solvente e água-orgânico incluem: THF; 1,4-dioxano; DMF; acetonitrila; álcoois, como metanol ou etanol; hidrocarbonetos halogenados, como DCM, 1,2-dicloroetano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono; e dietiléter; na presença ou ausência de uma base aquosa como o hidróxido de potássio aquoso, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, bicarbonato de sódio, cabonato de sódio ou carbonato de potássio. Esta reação pode ser realizada na presença de um agente aditivo adequado. Exemplos de tais agentes aditivos incluem: trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-o-tolilfosfina, 2-(diclorohexilfosfino)bifenil, trifenilarsina, cloreto de tetrabutilamônio, fluoreto de tetrabutilamônio, acetado de lítio, cloreto de lítio, trietilamina, metóxido de potássio ou sódio, hidróxido de sódio, carbonato de césio, fosfato de tripotássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, e/ou iodeto de sódio. A reação pode ser realizada a uma temperatura de 0 °C a 200 °C, mais de preferência de 20 °C a 150 °C. Os tempos de reação são, em geral, de 5 minutos a 96 h, mais de preferência de 30 minutos a 24 h. Em um caso alternativo, a reação pode ser realizada com sistema de microonda na presença de uma base em um solvente inerte. A reação pode ser realizada a uma temperatura na faixa de 100 °C a 200 °C, de preferência na faixa de 120 °C a 150 °C. Os tempos de reação são, em geral, de 10 minutos a 3 h, de preferência de 15 minutos a 1 h.

<Esquema-E>

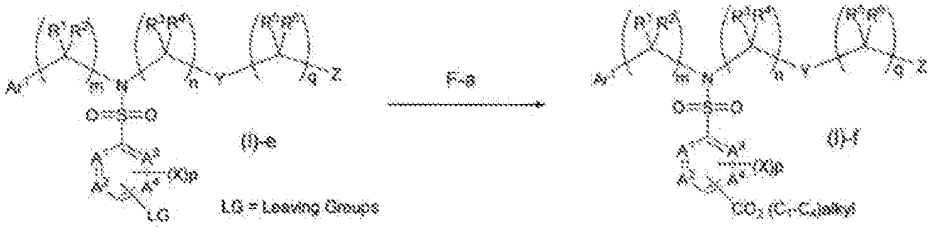
{Quim. 6}



Quando LG é um grupo de saída adequado como O-trifluorometanosulfonato, O-tosilato, O-mesilato, iodeto, brometo, ou cloreto e D é C_1-C_4 alquil, C_3-C_8 cicloalquil e aril, na Etapa E-a, um composto de amida de fórmula ((I)-d) pode ser preparado pela reação de acoplamento de um composto de fórmula ((I)-c) com reagentes de metal de alquil, cicloalquil ou aril (reagents de D-metal) de acordo com o método descrito na Etapa D-a acima. Exemplos de reagentes de metal de alquil adequados incluem ácidos borônicos como ácido metil borônico (ou trimetilboroxina), ésteres borônicos como pinacol éster de ácido tert-butilborônico; e sais de trifluoroborato como metiltrifluoroborato de potássio.

<Esquema-F>

{Quím. 7}

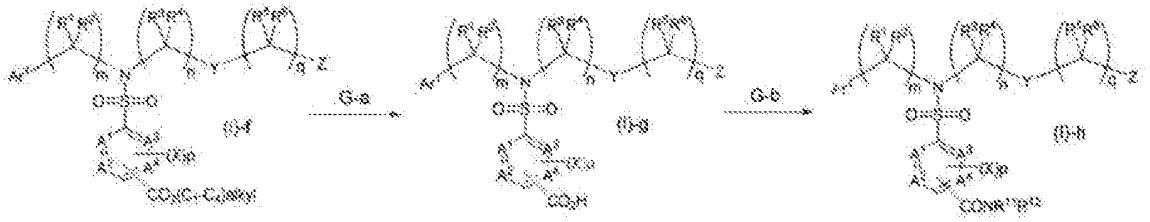


Quando LG é um grupo de saída adequado como O-trifluorometanosulfonato, O-tosilato, O-mesilato, iodeto, brometo, ou cloreto, na Etapa F-a, o composto de fórmula ((I)-f) pode ser preparado pela reação do composto de fórmula ((I)-e) com monóxido de carbono e álcool (ex., MeOH ou EtOH) na presença de um catalisador e/ou base em um solvente inerte. Exemplos de catalisadores adequados incluem: reagentes de paládio, como acetate de paládio(II) ou bis(dibenzilidenoacetona)paládio(II). Exemplos de bases adequadas incluem: *N,N*-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina ou trietilamina. Se desejado, esta reação pode ser realizada na presença ou ausência de um aditivo como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina ou 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP). Exemplos de solventes adequados incluem: acetona; nitrometano; DMF; sulfolano; DMSO; NMP; 2-butanona; acetonitrila; hidrocarbonetos halogenados como DCM, 1,2-dicloroetano ou clorofórmio; ou éteres, como THF ou 1,4-dioxano. A reação pode ser realizada a uma temperatura de 0 °C a 200 °C, mais de preferência de 20 °C a 120 °C. Os tempos de reação são, em geral, de 5 minutos a

96 h, mais de preferência de 30 minutos a 24 h.

<Esquema-G>

{Quim. 8}



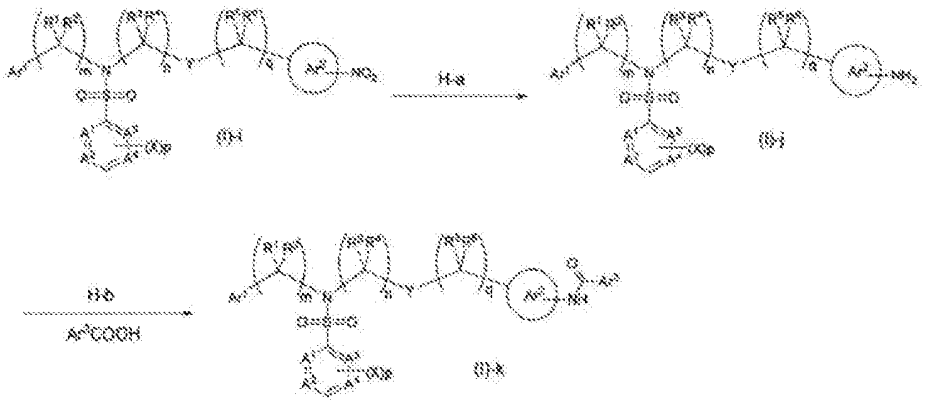
Na Etapa G-a, um composto de ácido de fórmula ((I)-g) pode ser preparado pela hidrólise do composto de éster de fórmula ((I)-f) em um solvente inerte. A hidrólise pode ser realizada pelos procedimentos convencionais. Em um procedimento típico, a hidrólise é realizada sob condições básicas, ex., na presença de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio. Os solventes adequados incluem, por exemplo: álcoois como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol, e etilene gilcol; éteres como THF, DME, e 1,4-dioxano; amidas como DMF e hexametilfosfolictriamida; e sulfóxidos como DMSO. Os solventes preferidos são metanol, etanol, propanol, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, e DMSO. Esta reação pode ser realizada a uma temperatura na faixa de -20 °C a 100 °C, normalmente de 20 °C a 65 °C por a partir de 30 minutos a 24 h, normalmente de 60 minutos a 10 h.

Na Etapa G-b, um composto de amida de fórmula ((I)-h) pode ser preparado pela reação de acoplamento de um composto de amina ($R^{11}R^{12}NH$) com o composto ácido de fórmula ((I)-g) na presença ou ausência de um reagente de acoplamento em um solvente inerte. Esta reação também pode ser realizada através de derivados carboxílicos ativados. Reagentes de acoplamento adequados são aqueles tipicamente usados na síntese de peptídeo incluindo, por exemplo, não limitado a, fosgeno, trifosgeno, cloroformiato de etil, cloroformiato de isobutil, difenil fosforil azida (DPPA), cianeto de dietil fosforil (DEPC), carbodiimidas [ex.,, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida(DCC), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI)], reagentes derivados de imidazólio [ex., hexafluorofosfato de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 2-cloro-1, 3-dimetilimidazolidínio (CIP)], sais de fosfônio [ex.,, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidinofosfônio (PyBOP (marca registrada)), hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidinofosfônio (PyBrop (marca registrada)), sais de urônio e guanidinio [ex.,, hexafluorofosfato de

O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HCTU)], reagentes de acoplamento diversos [ex.,, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), (2-bromo-1-etilpiridínio tetrafluoroborato) (BEP), iodeto de 2-bromo-1-metilpiridínio (BMPI)]. A reação pode ser realizada na presença de uma base como, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), *N,N*-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina ou trietilamina. A reação é normalmente e de prefência realizada na presença de um solvente. Não há nenhuma restrição particular na natureza do solvente a ser empregado, visto que este não tem nenhum efeito adverso na reação ou nos reagentes envolvidos e que este pode dissolver os reagentes, pelo menos em alguma medida. Exemplos de solventes adequadas incluem: acetona; nitrometano; DMF; N-Metil-2-piperidona (NMP); sulfolano; DMSO; 2-butanona; acetonitrila; hidrocarbonetos halogenados, como DCM, 1,2-dicloroetano, clorofórmio; e éteres, como THF e 1,4-dioxano. A reação pode ocorrer sonre uma ampla faixa de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é crítica para a invenção. A temperatura da reação preferida dependerá de tais fatores como a natureza do solvente, e o material de partida ou reagente usado. No entanto, em geral, achamos conveniente realizar a reação a uma temperatura de -20 °C a 100 °C, mais de preferência de cerca de 0 °C a 60 °C. O tempo necessário para a reação também pode variar amplamente, dependento de muitos fatores, notavelmente a temperature da reação e a natureza dos reagentes e solvente empregados. No entanto, visto que a reação é realizada sob as condições preferidas apresentadas acima, um período de 5 minutos a 1 semana, mais de preferência de 30 minutos a 24 h, normalmente será suficiente.

<Esquema-H>

{Quim. 9}

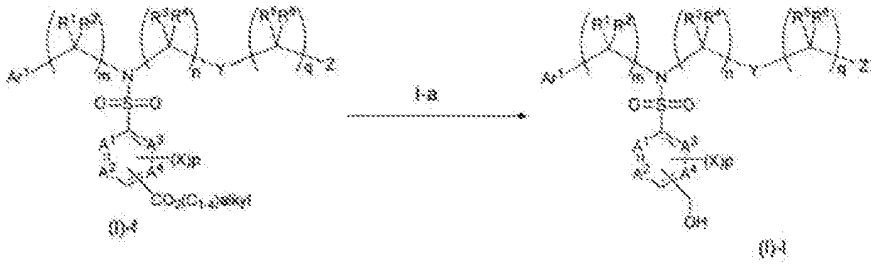


Na Etapa H-a, um composto de fórmula ((I)-j) pode ser preparado pela hidrogenação de um composto de fórmula ((I)-i) sob, por exemplo, condições de hidrogenólise conhecidas na presença de um catalisador de metal adequado sob uma atmosfera de hidrogênio, ou na presença de fontes de hidrogênio como ácido fórmico ou format de amônio, em um solvente inerte. Se desejado, a reação é realizada sob condições ácidas, por exemplo, na presença de ácido hidroclórico ou ácido acético. Um catalisador de metal preferido é selecionado a partir de, por exemplo, catalisadores de níquel como níquel de Raney; Pd-C; paladiohidróxido-carbono; platinumóxido; platina-carbono; rutênio-carbono; Fe; Zn; Sn; e $SnCl_2$. Exemplos de solventes orgânicos aquosos ou não aquosos inertes adequados incluem: álcoois, como metanol, etanol ou metanol amônico; éteres, como THF ou 1,4-dioxano; acetona; dimetilformamida; hidrocarbonetos halogenados, como DCM, 1,2-dicloroetano ou clorofórmio; e ácido acético; ou misturas dos mesmos. A reação pode ser realizada a uma temperatura na faixa de 20 °C a 150 °C, de preferência na faixa de 20 °C a 80 °C. Os tempos de reação são, em geral, de 10 minutos a 4 dias, de preferência de 30 minutos a 24 h. Esta reação pode ser realizada sob uma atmosfera de hidrogênio a uma pressão variando de 1 a 100 átomos, de preferência de 1 a 10 átomos.

Quando Ar^3 é aril de 5 a 10 membros, na Etapa H-b, os compostos de fórmula ((I)-k) podem ser preparado pela reação de amidação através do composto de fórmula ((I)-j) de acordo com o método descrito na Etapa G-b acima.

<Esquema-I>

{Quim. 10}

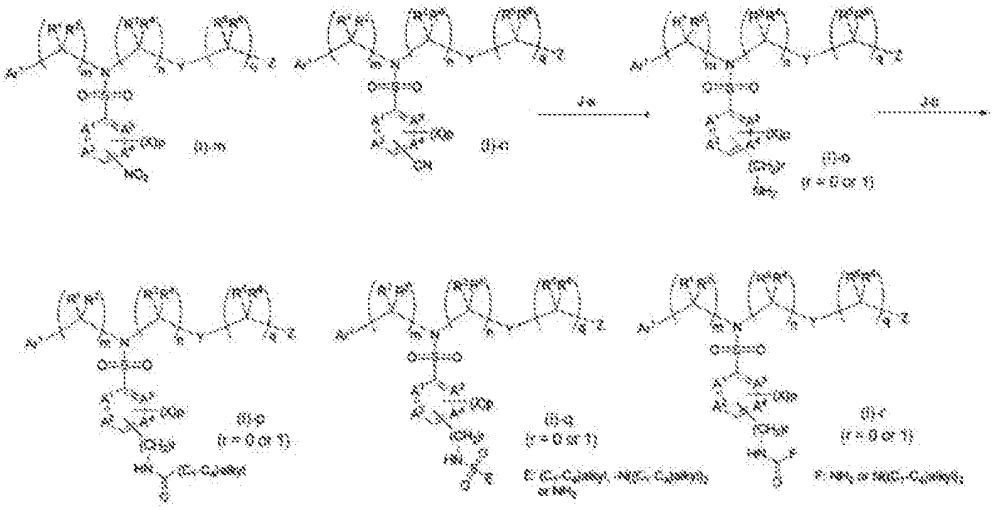


Na Etapa I-a, os compostos de fórmula ((I)-l) podem ser preparado pela redução do composto de fórmula ((I)-f). A redução pode ser realizada na presença de um agente de redução adequado em um solvente inerte ou sem solvente. Um agente de redução preferido é selecionado a partir de, por exemplo, mas não limitado a, $NaBH_4$, $LiAlH_4$, $LiBH_4$, BH_3-complexo e $(iso\text{-butil})_2AlH$. As temperaturas de reação estão geralmente na faixa de cerca de -78 °C a 100 °C, de preferência na faixa de -70 °C a 60 °C. Os tempos de reação são, em geral, de 1 minuto a um

dia, de preferência de 3 h a 12 h. Exemplos de solventes adequados incluem: THF; 1,4-dioxano; DMF; acetonitrila; álcoois, como metanol ou etanol, e hidrocarbonetos halogenados, como DCM, 1,2-dicloroetano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono.

<Esquema-J>

{Quim. 11}



Na Etapa J-a, um composto de fórmula ((I)-o) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula ((I)-m) e/ou ((I)-n) pelo método descrito na Etapa H-a acima.

Na Etapa J-b, um composto de fórmula ((I)-p) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula ((I)-o) pelo método descrito na Etapa A-a acima. Ao invés de composto de cloreto de sulfamoil (II), um reagente preferido é selecionado a partir de, por exemplo, mas não limitado a, cloreto de ácido como acetil cloreto e anidrido ácido como anidrido acético.

Na Etapa J-b, um composto de fórmula ((I)-q) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula ((I)-o) pelo método descrito na Etapa A-a acima. Quando E apresenta NH_2, o composto correspondente é preparado a partir de um composto de fórmula ((I)-o) e sulfamina.

Na Etapa J-b, um composto de fórmula ((I)-r) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula ((I)-o) pelo método descrito na Etapa A-a acima. Ao invés do composto de cloreto de sulfamoil (II), um reagente preferido é selecionado a partir de, por exemplo, mas não limitado a, reagente de isocianato como o isocianato de trimetilsilil e cloreto de N-carbonil como cloreto de *N,N*-dimetilcarbamoil.

Todos os materiais de partida nas seguintes sínteses gerais podem estar comercialmente disponíveis ou ser obtidos por métodos convencionais conhecidos

por aqueles versados na técnica. O intermediário chave metil 4-(clorosulfonil)benzoato pode ser preparado pelo método descrito em Quimistry & Biology (2002) 9, 113.

Cada um dos compostos finais foi purificado pelo sistema de LC-MS preparativo ("Processo A"). Após purificação, o espectro de massa (MS) e pureza química foram medidos pelo método de HPLC-QC usando a condição C, D ou E. Em geral, "o sistema de LC-MS preparativo de maneira comum" significa a purificação usando o "Processo A".

Exemplo 1

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila

A uma solução de piridina (5 mL) de 3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-amina (1,0 g, 5,1 mmol) foi adicionado 4-(clorosulfonil)benzoato de metila (1,3 g, 5,6 mmol) e a mistura foi submetida a refluxo por 14 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM. A fração orgânica foi em seguida lavada com solução de HCl aquoso 2 M e $NaHCO_3$ sat., seca sobre $MgSO_4$. Após a filtração para separa solvente e $MgSO_4$, o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar 550 mg (27% de rendimento) de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila como um sólido escuro que foi utilizado na próxima etapa- sem purificação adicional;

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) □ 8,15-8,05 (2H, m), 8,05-7,95 (2H, m), 7,60-7,50 (2H, m), 3,92 (3H, s);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 394,8; tR = 2,92 min.

Etapa-2:

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila

4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 1, 550 mg, 1,4 mmol) foi dissolvido em DMF (5 mL). À mistura foram adicionados K_2CO_3 (2,1 g, 15,0 mmol) e brometo de benzila (1,7 g, 10,0 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi submetida a refluxo por 18 h. Após ser drenado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi aplicado a uma coluna de cromatografia em sílica gel e eluído com um hexano/EtOAc = 4/1 para fprnexer 310 mg (46% de rendimento) do composto do título como um sólido branco;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,52 (1H, s), 8,21 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,95 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,88 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,19 (5H, s), 4,69 (2H, s), 3,99 (3H, s);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 484,8; tR = 3,54 min.

Etapa-3: Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

À solução de 4-(N-benzil-N-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 1, 1,1 g, 2,2 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado solução de NaOH aquoso a 2 M (10 mL, 20,0 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi submetida a refluxo a 90 °C com agitação por 3 h. A reação foi interrompida com água e o produto foi extraído com EtOAc. A fração orgânica foi em seguida lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4. Após a filtração para separar solvente e Na_2SO_4, o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o resíduo, que foi recristalizado a partir de éter di-isopropílico para fornecer 807 mg (99% de rendimento) do composto do título como um sólido branco.;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,57 (1H, s), 8,26 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,97 (1H, s) 7,92 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,30-7,10 (5H, m), 4,74 (2H, s);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 470,8; tR = 3,12 min.

Exemplo 2

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: *N*-Benzil-3-(trifluormetil)piridin-2-amina

A uma suspensão de 2-cloro-3-(trifluormetil)piridina (500 mg, 2,8 mmol) e K_2CO_3 (1,9 g, 13,8 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado benizil amina (0,9 g, 8,3 mmol) em temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 16 h a 110 °C. A reação foi interrompida com água e o produto foi extraído com (EtOAc/tolueno = 4/1). A fração orgânica foi em seguida lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4. Após a filtração para separar solvente e Na_2SO_4, o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o resíduo, que foi aplicado a uma coluna de cromatografia em amino-sílica gel e eluído com um hexano/EtOAc = 19/1 para fornecer 363 mg (52% de rendimento) do composto do título como um sólido branco;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,28 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,67 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,40-7,30 (5H, m), 6,65 (1H, dd, *J* = 7,3, 4,8 Hz), 5,19 (1H, s l), 4,73 (2H, d, *J* = 5,1 Hz),

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 253,0, tR = 3,28 min.

Etapa-2: Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

A uma solução de *N*-benzil-3-(trifluormetil)piridin-2-amina (etapa-1 do Exemplo 2, 40 mg; 0,16 mmol) em piridina (1 mL) foi adicionado ácido 4-(clorossulfonil)benzoico (350 mg, 1,6 mmol) em temperatura ambiente. A mistura

de reação foi agitada a 80 °C por 2 h. Após a mistura de reação ser resfriada a temperatura ambiente, DMAP (3,9 mg, 0,03 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura de reação foi submetida ao refluxo com agitação por 2 dias. Após a mistura de reação ser resfriada a temperatura ambiente, a reação foi interrompida com soluções aquosas de $NaHCO_3$ sat. e o produto foi extraído com DCM. A fração orgânica foi em seguida lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4. Após a filtração para separar solvente e Na_2SO_4, o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o resíduo. O resíduo foi diluído com metanol e aplicado sobre um cartucho de troca catiônica forte (BondElute (marca registrada) SCX, 1 g/6 mL, Varian Inc.), e a matriz de fase sólida foi rinsada com MeOH (6 mL). A mistura bruta foi eluída em um tubo de coleta com amônia 1 M em MeOH (6 mL) e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por CL-EM preparativa (Processo A) para dar 2,0 mg (3% de rendimento) do composto do título.

Exemplo 3

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)benzenossulfonamida

Etapa-1: *N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)benzenossulfonamida

Preparada como na etapa-1 do Exemplo 1 a partir de cloreto de benzenossulfonila;

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) □ 8,41 (1H, s), 8,18 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 8,00-7,80 (2H, m), 7,70-7,50 (3H, m);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 336,9, tR = 2,97 min.

Etapa-2:

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)benzenossulfonamida

Preparada como na etapa-2 do Exemplo 1 a partir de *N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il) benzenossulfonamida (etapa-1 do Exemplo 3);

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,52 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,93 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,90-7,80 (2H, m), 7,68 (1H, m), 7,60-7,52 (2H, m), 7,37 (1H, m), 7,25-7,10 (4H, m), 4,69 (2H, s).

Exemplo 4

N-(3-(Trifluormetil)fenil)benzenossulfonamida

Preparada como na etapa-1 do Exemplo 1 a partir de 3-(trifluormetil)anilina e cloreto de benzenossulfonila;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 7,80 (2H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,58 (1H, m), 7,53-7,42 (2H, m), 7,42-7,25 (4H, m), 6,99 (1H, s l).

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 301,9, tR = 3,09 min.

Exemplo 5

N-(2-(4-Metilpiperazin-1il)-2-oxoetil)-*N*-(3-(trifluormetil)fenil)benzenossulfonamida

Etapa-1: 2-(*N*-(3-(Trifluormetil)fenil)fenilsulfonamido)acetato de *terc*-butila

A uma suspensão de hidreto de sódio (93 mg, 2,3 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada uma solulção de metil *N*-(3-(trifluormetil)fenil)benzenossulfonamida (Exemplo 4, 500 mg, 1,7 mmol) em THF (1 mL) a 0 °C. Após ser agitada a 0 °C por 20 min, 2-bromoacetato de *terc*-butila (260 mg, 1,3 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura de reação foi submetida ao refluxo a 90 °C com agitação por 4 h. A reação foi interrompida com cloreto de amônio sat. e o produto foi extraído com EtOAc. A fração orgânica foi em seguida lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4. Após a filtração para separar solvente e Na_2SO_4, o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o resíduo, que foi aplicado a uma coluna de cromatografia em sílica gel e eluído com hexano/EtOAc = 4/1 para fornecer 624 mg (91% de rendimento) do composto do título como um óleo incolor;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □□7,70-7,40 (8H, m), 7,38 (1H, s), 4,31 (2H, s), 1,38 (9H, s).

Etapa-2: ácido 2-(*N*-(3-(trifluormetil)fenil)fenilsulfonamido)acético

A uma solução de 2-(*N*-(3-(trifluormetil)fenil)fenilsulfonamido)acetato de *terc*-butila (etapa-1 do Exemplo 5, 620 mg, 1,5 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado ácido trifluoracético(1 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h e concentrada sob vácuo para dar 453 mg (84% de rendimento) do composto do título como um sólido branco;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □□7,68-7,53 (4H, m), 7,52-7,43 (4H, m), 7,35 (1H, s), 4,46 (2H, s);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 359,9, tR = 2,90 min.

Etapa-3:

N-(2-(4-Metilpiperazin-1il)-2-oxoetil)-*N*-(3-(trifluormetil)fenil)benzenossulfonamida

A uma suspensão de ácido 2-(*N*-(3-(trifluormetil)fenil)fenilsulfonamido)acético (etapa-2 do Exemplo 5, 30 mg, 0,08 mmol) e 1-metilpiperazina (13 mg, 0,13 mmol) em DCM (2 mL) foram adicionados Et_3N (25 mg, 0,25 mmol), EDC (21 mg, 0,1 mmol) e HOBt (6,4 mg, 0,04 mmol) respectivamente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. O solvente foi evaporado por fluxo de N_2. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc e água foi adicionada à mistura. A fração orgânica foi em seguida lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4. Após a filtração para separar

solvente e Na_2SO_4, o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o resíduo. O resíduo foi diluído com MeOH e aplicado sobre um cartucho de troca catiônica forte (BondElute (marca registrada) SCX, 1 g/6 mL, Varian Inc.), e a matriz de fase sólida foi rinsada com MeOH (6 mL). A mistura bruta foi eluída em um tubo de coleta com amônia 1 M em MeOH (6 mL) e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por CL-EM preparativa para dar 15 mg, (41% de rendimento) do composto do título.

Exemplo 6

N-(2-Oxo-2-(piperidin-1il)etil)-*N*-(3-(trifluormetil)fenil)benzenossulfonamida

Preparada como no Exemplo 5 – etapa-3 a partir de piperidina.

Exemplo 7

N-Benzil-2-(*N*-(3-(trifluormetil)fenil)benzenossulfonamido)acetamida

Preparada como no Exemplo 5 – etapa-3 a partir de benzil amina.

Exemplo 8

N-Fenil-2-(*N*-(3-(trifluormetil)fenil)benzenossulfonamido)acetamida

Preparada como no Exemplo 5 – etapa-3 a partir de anilina.

Exemplo 9

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)benzeno-1-sulfonamida

A uma solução de 4-(N-benzil-N-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 1, 40 mg, 0,08 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado hidreto de lítio e alumínio (3,1 mg, 0,08 mmol) em temperatura ambiente. Após ser agitada em temperatura ambiente por 30 min, EtOAc foi adicionado à mistura de reação. Foram adicionados H_2O e solução aquosa de NaOH a 2 M cuidadosamente até a formação de um precipitado branco. Foi adicionado $MgSO_4$ à suspensão. Após ser drenado, o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi diluído com MeOH e aplicado sobre um cartucho de troca catiônica forte (BondElute (marca registrada) SCX, 1 g/6 mL, Varian Inc.), e a matriz de fase sólida foi rinsada com MeOH (6 mL). A mistura bruta foi eluída em um tubo de coleta com amônia 1 M em MeOH (6 mL) e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por CL-EM preparativa para dar 9,9 mg (26% de rendimento) do composto do título.

Exemplo 10

4-(Benzil(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzamida

Preparada como no Exemplo 5 – etapa-3 a partir de ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico (Exemplo 1) e

cloreto de amônio.

Exemplo 11

4-(Benzil(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*-metilbenzamida

Preparada como no Exemplo 5 – etapa-3 a partir de ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico (Exemplo 1) e metil amina.

Exemplo 12

4-(Benzil(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*,*N*-dimetilbenzamida

Preparada como no Exemplo 5 – etapa-3 a partir de ácido 4-(*N*-benzil-N-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico (Exemplo 1) e dimetil amina.

Exemplo 13

4-(Benzil(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*-(2-hidroxietil)benzamida

Preparada como no Exemplo 5 – etapa-3 a partir de ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico (Exemplo 1) e etanolamina.

Exemplo 14

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-Benzilsulfamoil)benzoato de metila

A uma solução de benzil amina (200 mg, 1,9 mmol) e Et_3N (570 mg, 5,6 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado 4-(clorosulfonil)benzoato de metila (440 mg, 1,9 mmol) em temperatura ambiente. Após ser agitada em temperatura ambiente por 2 h, cloreto de amônio sat. foi adicionado à mistura. O produto foi extraído com DCM. A fração orgânica foi em seguida lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4. Após a filtração para separar solvente e Na_2SO_4, o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o resíduo, que foi aplicado a uma coluna de cromatografia em sílica gel e eluído com um hexano/EtOAc = 2/1 para fornecer 274 mg (48% de rendimento) do composto do título como um sólido branco;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □□ 8,16 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,92 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,33-7,25 (4H, m), 7,17 (1H, m), 4,80 (1H, t, *J* = 5,9 Hz), 4,18 (2H, d, *J* = 5,9 Hz), 3,97 (3H, s).

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 306,0, tR = 2,92 min.

Etapa-2: 4-(*N*-Benzil-*N*-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila

A uma solução de 4-(*N*-benzilsulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do

Exemplo 14, 60 mg, 0,20 mmol) e 2-cloro-5-(trifluormetil)piridina (43 mg, 0,24 mmol) em 1,4-dioxano (2mL) foram adicionados Cs_2CO_3 (96 mg, 0,30 mmol) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (17 mg, 0,03 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 min, acetato de paládio (4 mg, 0,02 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura foi agitada a 115 °C por 3 h usando forno de micro-ondas. O precipitado resultante foi removido por filtração e lavado com dioxano. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar o resíduo, que foi aplicado a uma coluna de cromatografia em sílica gel e eluído com hexano/EtOAc = 4/1 para fornecer 42 mg (47% de rendimento) do composto do título como um óleo marrom;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)□□□ 8,52 (1H, s), 8,13 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,83 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz), 7,74 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,30-7,20 (5H, m), 5,11 (2H, s), 3,95 (3H, s).

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 450,9, tR = 3,54 min.

Etapa-3: Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Preparado como no Exemplo 1 – etapa-3 a partir de 4-(*N*-benzil-*N*-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 14).

Exemplo 15

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoato de metila

A uma mistura de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (preparado na etapa 1 do Exemplo 1, 30 mg, 0,076 mmol) e 1-(bromometil)-4-(trifluormetóxi)benzeno (39 mg, 0,152 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados Cs_2CO_3 (99 mg, 0,304 mmol) e NaI (11 mg, 0,076 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 90 °C por 1 dia. A mistura foi interrompida com H_2O, extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O óleo residual foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 568,8, tR = 3,69 min.

Etapa-2:

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoi

co

A uma solução de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoato de metila (preparada na etapa-1 do Exemplo 15, bruta) em THF (0,5 mL) foi adicionada solução de NaOH aquoso a 2 M em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 50 °C por 3 h. A mistura foi acidificada por solução de HCl aquoso a 2 M (0,5 mL), extraída com DCM, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 16

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-metoxibenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1:

4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-metoxibenzil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-4-metoxibenzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 514,9, tR = 3,49 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-metoxibenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-metoxibenzil)sulfamoil)benzoato de metial (etapa-1 do Exemplo 16). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 17

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1:

4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito

na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-4-fluorobenzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 502,9, tR = 3,54 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 17). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 18

Ácido 4-(*N*-(4-*terc*-butilbenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(4-(*terc*-butil)benzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-4-(terc-butil)benzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 540,9, tR = 3,84 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(4-*terc*-butilbenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(4-(*terc*-butil)benzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 18). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 19

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-cyclohexiletil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-cyclohexiletil)sulfamoil)benzoato de

metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 1) e (2-bromoetil)cicloexano;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 505,0, tR = 3,87 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-cicloexiletil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-cicloexiletil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 19). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 20

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-fluorobenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-fluorobenzil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-2-fluorobenzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 503,12, tR = 3,48 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-fluorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-fluorobenzil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 20). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 21

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(4-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-benzil-*N*-(4-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de

metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 14 a partir de 4-(*N*-benzilsulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 14) e 2-cloro-4-(trifluormetil)piridina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 451,14, tR = 3,48 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(4-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-benzil-*N*-(4-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 21). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 22

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(6-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-benzil-*N*-(6-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 14 a partir de 4-(*N*-benzilsulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 14) e 2-cloro-6-(trifluormetil)piridina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 451,14, tR = 3,47 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(6-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-benzil-*N*-(6-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 22). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 23

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil

4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(clorometil)-3-(trifluormetil)benzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 553,08, tR = 3,63 min.

Etapa-2: Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 23). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 24

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-metoxibenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-metoxibenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-3-metoxibenzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 515,08, tR = 3,50 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-metoxibenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-metoxibenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 24). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 25

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzo

ato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-3-(trifluormetóxi)benzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 569,08, tR = 3,67 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 25). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 26

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-2,4-difluorobenzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 521,07, tR = 3,50 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 26). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 27

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-metilbenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-metilbenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-4-metilbenzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 499,07, tR = 3,59 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-metilbenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-metilbenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 27). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 28

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-isopropilbenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-isopropilbenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(clorometil)-4-isopropilbenzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 527,13, tR = 3,73 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-isopropilbenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-isopropilbenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 28). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 29

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e (bromometil)ciclopropano;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 449,10, tR = 3,43 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 29). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 30

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(2-bromoetóxi)-4-fluorobenzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 533,06, tR = 3,48 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 30). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 31

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoic

o

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(clorometil)-2-(trifluormetil)benzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 533,01, tR = 3,60 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 31). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 32

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-clorobenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-clorobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-cloro-4-(clorometil)benzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 519,03, tR = 3,60 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-clorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-clorobenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 32). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 33

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-cianobenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-cianobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 4-(bromometil)benzonitrila;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 510,04, tR = 3,37 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-cianobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-cianobenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 33). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 34

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 1 a partir de metil 4-(clorosulfonil)benzoato e 3-metilpiridin-2-amina na presença de DMAP (0,2 eq.);

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □□ 8,11 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,03 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,49 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 7,45 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 6,60 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,94 (3H, s), 2,19 (3H, s);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 307,27, tR = 2,57 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 34) e (bromometil)benzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 397,16, tR = 3,29 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito

na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 34). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 35

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico ácido

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 1 a partir de metil 4-(clorosulfonil)benzoato e 3,5-dicloropiridin-2-amina na presença de DMAP (0,2 eq.);

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □□ 8,22 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,17 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 3,95 (3H, s);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 361,07, tR = 2,93 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e (bromometil)benzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 451,04, tR = 3,44 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 35). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 36

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoico ácido

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 1 a partir de metil 4-(clorosulfonil)benzoato e 3-cloro-5-metilpiridin-2-amina na presença de DMAP (0,2 eq.);

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □□ 8,24-8,10 (4H, m), 7,91 (1H, s l), 7,45 (1H, s), 3,95 (3H, s), 2,22 (3H, s);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 341,11, tR = 2,82 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 36) e (bromometil)benzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 431,16, tR = 2,61 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 36). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 37

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 1 a partir de metil 4-(clorosulfonil)benzoato e 3-cloropiridin-2-amina na presença de DMAP (0,2 eq.);

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □□ 8,35-8,11 (5H, m), 7,64-7,60 (1H, m), 6,95-6,87 (1H, m), 3,95 (3H, s);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 327,10, tR = 2,62 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 37) e (bromometil)benzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 417,14, tR = 2,43 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico ácido

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 37). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 38

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoico ácido

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 1 a partir de metil 4-(clorosulfonil)benzoato e 5-cloro-3-metilpiridin-2-amina na presença de DMAP (0,2 eq.);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 341,15, tR = 2,93 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-benzil-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 38) e (bromometil)benzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 431,16, tR = 2,76 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 38). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 39

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-4-(trifluormetil)benzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 553,06, tR = 3,62 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil

4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 39). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 40

Ácido 4-(*N*-(2-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(2-cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 537,07, tR = 2,97 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(2-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(2-cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 40). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 41

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-4-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 583,13, tR = 2,93 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 41). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 42

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-3,5-difluorobenzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 521,13, tR = 2,88 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 42). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 43

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito

na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 4-(bromometil)-1-fluoro-2-(trifluormetil)benzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 571,12, tR = 2,97 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil) benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil) benzoato (etapa-1 do Exemplo 43). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 44

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,6-difluorobenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,6-difluorobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 2-(bromometil)-1,3-difluorobenzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 521,13, tR = 2,79 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,6-difluorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,6-difluorobenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 44). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 45

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 4-(bromometil)-1,2-difluorobenzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 521,13, tR = 2,88 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 45). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 46

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 2-(bromometil)-1,4-difluorobenzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 521,13, tR = 2,84 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 46). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 47

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,4-diclorobenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,4-diclorobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 4-(bromometil)-1,2-diclorobenzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 555,05, tR = 3,07 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,4-diclorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3,4-diclorobenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 47). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 48

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-clorobenzil)sulfamoil)benzoico ácido

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-clorobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-3-clorobenzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 519,09, tR = 2,95 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-clorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-clorobenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 48). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 49

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil

4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(clorometil)-4-(1-metilciclopropil)benzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 539,2, tR = 3,15 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 49). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 50

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(clorometil)-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 595,16, tR = 3,70 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 50). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de

retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 51

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-2-(trifluormetóxi)benzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 569,14, tR = 3,60 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 51). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 52

3-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico ácido

Etapa-1: Metil 3-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

A uma suspensão de NaH (60% in oil, 146 mg, 3,82 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado 3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-amina (500 mg, 2,54 mmol) a 0 °C e agitado em temperatura ambiente por 1 h. Depois, à mistura foi adicionado metil 3-(clorosulfonil)benzoato (597 mg, 2,54 mmol) at 0 °C e agitado em temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi acidificada por solução de HCl aquoso 2 M, extraída com EtOAc (2 times), seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi aplicado a uma cromatografia em coluna de sílica gel e eluído com hexano/EtOAc = 1/1 para fornecer 455 mg (45% de rendimento) do composto do título como um sólido amarelo pálido;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,82 (1H, s), 8,45-8,36 (2H, m), 8,29 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,84 (1H, s), 7,65 (1H, t, *J* = 8,1 Hz), 3,97 (3H, s), um sinal devido ao

SO_2NH não foi observado;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 395,15, tR = 3,00 min.

Etapa-2: Metil 3-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 3-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 52) e (bromometil)benzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 454,18, tR = 2,84 min.

Etapa-3: 3-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico ácido

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 3-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 52). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 53

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-fluoro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-fluoro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 1 a partir de metil 4-(clorosulfonil)benzoato e 3-fluoro-5-(trifluormetil)piridin-2-amina;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,40-8,10 (5H, m), 7,57 (1H, dd, *J* = 9,9 e 2,2 Hz), 3,96 (3H, s), um sinal devido ao SO_2NH não foi observado;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 379,16, tR = 2,85 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-fluoro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-fluoro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 53) e (bromometil)benzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 469,17, tR = 2,79 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-fluoro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito

na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-fluoro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 53). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 54

Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico ácido

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 1-(bromometil)-4-(trifluormetil)benzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 519,09, tR = 2,97 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 54). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 55

4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico ácido

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-4-(trifluormetil)benzeno;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 499,20, tR = 3,00 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito

na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 55). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 56

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 1 a partir de metil 4-(clorosulfonil)benzoato e 2-cloro-4-(trifluormetil)anilina na presença de DMAP (0,2 eq.);

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,13 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,89 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,78 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,51 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 3,94 (3H, s), um sinal devido ao SO_2NH não foi observado;

CL-EM (Método B) *m/z*: M-1 obs 392,10, tR = 2,42min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-benzil-*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 56) e (bromometil)benzeno;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 484,09, tR = 3,55 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 56). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 57

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-morpholinoetil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(2-morpholinoetil)sulfamoil)benzoico

A uma mistura de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1, 30 mg, 0,076 mmol) e hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (28 mg, 0,152 mmol)

em DMF (0,3 mL) foram adicionados Cs_2CO_3 (99 mg, 0,304 mmol) e NaI (11 mg, 0,076 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi irradiada com microonda(150 °C, 1 h). A mistura foi acidificada por solução de HCl aquosa 2 M, extraída com DCM, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 58

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 486,2, tR = 2,48 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 58). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 59

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-fenilpropil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-fenilpropil)sulfamoil)benzoato

A uma mistura de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1, 30 mg, 0,076 mmol) e (3-bromopropil)benzeno (30 mg, 0,152 mmol) em DMF (0,6 mL) foram adicionados Cs_2CO_3 (99 mg, 0,304 mmol) e NaI (11 mg, 0,076 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi irradiada com microonda (150 °C, 30 min). A mistura foi acidificada por solução de HCl aquosa 2 M, extraída com DCM, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi utilizado na etapa seguinte

sem purificação.

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 513,2, tR = 3,00 min

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-fenilpropil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(3-fenilpropil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 59). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 60

Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 4-(bromometil)-1-fluoro-2-(trifluormetil)benzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 60). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 61

Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoico ácido

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 1-(bromometil)-4-fluorobenzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 61). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 62

Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(4-cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 4-(bromometil)-1-cloro-2-fluorobenzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(4-cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 62). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 63

Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 1-(bromometil)-4-(trifluormetóxi)benzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 63). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 64

Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 1-(bromometil)-2-(trifluormetil)benzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 64). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 65

Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(4-cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 4-(bromometil)-1-cloro-2-fluorobenzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoic

o

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(4-cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 65). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 66

Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluormetil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(4-cloro-3-(trifluormetil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 4-(bromometil)-1-cloro-2-(trifluormetil)benzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluormetil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(4-cloro-3-(trifluormetil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 66). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 67

Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-metilbenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-metilbenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 4-(bromometil)-2-fluoro-1-metilbenzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-metilbenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito

na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-metilbenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 67). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 68

Ácido 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-metil-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-metil-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 4-(bromometil)-1-metil-2-(trifluormetil)benzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-metil-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-metil-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 68). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 69

4-(*N*-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-N-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico ácido

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 4-(bromometil)-2-cloro-1-fluorobenzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1

do Exemplo 69). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 70

Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 1-(clorometil)-4-(1-metilciclopropil)benzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 70). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 71

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 4-(bromometil)-2-cloro-1-fluorobenzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil

4-(*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 71). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 72

Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluormetil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(4-cloro-2-(trifluormetil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 1-(bromometil)-4-cloro-2-(trifluormetil)benzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluormetil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(4-cloro-2-(trifluormetil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 72). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 73

Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 1-(2-bromoetóxi)-4-fluorobenzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzoato. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual.

O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 74

Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(2-oxopirrolidin-1il)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(2-oxopirrolidin-1il)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 35) e 1-(4-(clorometil)fenil)pirrolidin-2-ona.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(2-oxopirrolidin-1il)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(2-oxopirrolidin-1il)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 74). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 75

Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluormetil)benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(4-cloro-2-(trifluormetil)benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 38) e 1-(bromometil)-4-cloro-2-(trifluormetil)benzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluormetil)benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(4-cloro-2-(trifluormetil)benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 75). A purificação adicional foi efetuada por sistema de

CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 76

Ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 38) e 4-(bromometil)-1-fluoro-2-(trifluormetil)benzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluormetil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 76). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 77

Ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 38) e 4-(bromometil)-2-cloro-1-fluorobenzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)sulfamoil)benzoato

(etapa-1 do Exemplo 77). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 78

Ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 38) e 1-(bromometil)-4-(trifluormetóxi)benzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluormetóxi)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 78). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 79

Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluormetil)benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(4-cloro-3-(trifluormetil)benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 38) e 4-(bromometil)-1-cloro-2-(trifluormetil)benzeno.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluormetil)benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(4-cloro-3-(trifluormetil)benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato

(etapa-1 do Exemplo 79). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 80

Ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(2-oxopirrolidin-1il)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(2-oxopirrolidin-1il)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 38) e 1-(4-(bromometil)fenil)pirrolidin-2-ona.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(2-oxopirrolidin-1il)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(2-oxopirrolidin-1il)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 80). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 81

Ácido 4-(*N*-(2-Cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(2-morpholinoetil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(2-morpholinoetil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 59 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 507,2, tR = 2,50 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(2-Cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(2-morpholinoetil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(2-morpholinoetil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 81). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM

preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 82

Ácido 4-(*N*-(2-Cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 485,2, tR = 2,63 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(2-Cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil)benzoato. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 83

Ácido 4-(*N*-(2-Cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(2-(piperidin-1il)etil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(2-(piperidin-1il)etil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 59 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)piperidina.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(2-Cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(2-(piperidin-1il)etil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenil)-*N*-(2-(piperidin-1il)etil)sulfamoil)benzoato. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na

Tabela 6.

Exemplos 84-139 foram selecionados a partir dos compostos disponíveis comercialmente.

Exemplo 140

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trimetilsilil)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trimetilsilil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 1 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato e (4-(bromometil)fenil)trimetilsilano;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 556,97, tR = 3,28 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trimetilsilil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 1 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trimetilsilil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 140). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa usando a condição na Tabela 6.

Exemplo 141

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-cianociclopropil)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-cianociclopropil)benzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 1 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato e 1-(4-(bromometil)fenil)ciclopropanocarbonitrila;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 549,89, tR = 3,45 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-cianociclopropil)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito

na etapa-3 do Exemplo 1 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-cianociclopropil)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 141). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa usando a condição na Tabela 6.

Exemplo 142

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-((1-(piridin-2-il)piperidin-4il)metil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-((1-(piridin-2-il)piperidin-4il)metil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de metil 4-(clorosulfonil)benzoato e (1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metanamina hidrocloreto;

CL-EM (Método A) m/z: M+1 obs 390,08, M-1 obs 388,11, tR = 2,57 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-((1-(piridin-2-il)piperidin-4il)metil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e metil 4-(*N*-((1-(piridin-2-il)piperidin-4il)metil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 142);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 568,91, tR = 3,42 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-((1-(piridin-2-il)piperidin-4il)metil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-((1-(piridin-2-il)piperidin-4il)metil)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 142). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa usando a condição na Tabela 6.

Exemplo 143

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-metilbenzoico

Etapa-1: metil 4-(*N*-benzilsulfamoil)-2-metilbenzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de *N*-benzil-4-bromo-3-metilbenzenossulfonamida;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 318,13, tR = 3,00 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-metilbenzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e metil 4-(*N*-benzilsulfamoil)-2-metilbenzoato (etapa-1 do Exemplo 143);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 498,95, tR = 3,59 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-metilbenzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-metilbenzoato (etapa-2 do Exemplo 143). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 144

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-6-hidroxipiridina-3-sulfonamida

Etapa-1:

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-6-hidroxipiridina-3-sulfonamida

Uma mistura de *N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-6-methoxypiridina-3-sulfonamida (etapa-2 do Exemplo 189, 166,9 mg, 0,365 mmol), 4 M HCl em solução de 1,4-dioxano (0,18 mL, 0,729 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida a 55 °C durante a noite. Após resfriamento, a mistura de reação foi concentrada usando um evaporador giratório para dar 115 mg (71% de rendimento) do composto do título como um óleo marrom. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 145

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metilbenzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-benzilsulfamoil)-3-metilbenzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 188 a partir de *N*-benzil-4-bromo-2-metilbenzenossulfonamida;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 318,10, tR = 2,97 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metilbenzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e metil 4-(*N*-benzilsulfamoil)-3-metilbenzoato (etapa-1 do Exemplo 145);

CL-EM (Método A) m/z: M+1 obs 498,90, tR = 3,55 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metilbenzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metilbenzoato (etapa-2 do Exemplo 145). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 146

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metoxibenzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-benzilsulfamoil)-2-metoxibenzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 188 a partir de *N*-benzil-4-bromo-2-metoxibenzenossulfonamida;

CL-EM (Método A) m/z: M+1 obs 336,06, M-1 obs 334,08, tR = 2,88 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metoxibenzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e metil 4-(*N*-benzilsulfamoil)-3-metoxibenzoato (etapa-1 do Exemplo 146);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 514,98, tR = 3,52 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metoxibenzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metoxibenzoato (etapa-2 do Exemplo 146). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM

observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 147

Ácido 2-(4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)fenil)acético

Etapa-1: Etil 2-(4-(*N*-benzilsulfamoil)fenil)acetato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo148 a partir de etil 2-(4-(clorosulfonil)fenil)acetato e benzilamina;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 7,83 (2H, d, *J* = 8,1Hz), 7,44 (2H, d, *J* = 8,1Hz), 7,34-7,16 (5H, m), 4,74-4,63 (1H, m), 4,23-4,10 (4H, m), 3,70 (2H, s), 1,28 (3H, t, *J* = 7,0 Hz);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 334,08, tR = 2,93 min.

Etapa-2: Etil 2-(4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)fenil)acetato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de etil 2-(4-(*N*-benzilsulfamoil)fenil)acetato (etapa-1 do Exemplo 147) e 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 513,00, tR = 3,55 min.

Etapa-3: ácido 2-(4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)fenil)acético

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 2-(4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)fenil)acetato (etapa-2 do Exemplo 147).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,53 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,80 (2H, d, *J* = 8,1Hz), 7,50 (2H, d, *J* = 8,1Hz), 7,24-7,11 (5H, m), 4,68 (2H, s), 3,79 (2H, s), (sinal do próton de COOH não foi observado).

A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa usando a condição na Tabela 6.

Exemplo 148

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-fenetilsulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-fenetilsulfamoil)benzoato

A uma solução de 2-fenilethanamina (200 mg, 1,65 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado metil 4-(clorosulfonil)benzoato (preparada na etapa-1 do Exemplo1, 387 mg, 1,65 mmol) e Et_3N (501 mg, 4,95 mmol) a 0 °C, e agitado em temperatura ambiente por 1 hr. A mistura foi derramada em solução de HCl aquosa a 1M,

extraída com DCM, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O sólido residual foi coletado para dar o composto de título (298 mg, 57%) como um sólido branco.

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 320,11, tR = 2,99 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-fenetilsulfamoil)benzoato

Uma mistura de metil 4-(*N*-fenetilsulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 148, 74 mg, 0,231 mmol), 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina (50 mg, 0,231 mmol) e Cs_2CO_3 (226 mg, 0,694 mmol) em MeCN (1,2 mL) foi irradiada com microonda(160 °C, 15 min). A mistura de reação foi derramada em H_2O, extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto de título como cru.

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 498,95, tR = 2,92 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-fenetilsulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-fenetilsulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 148). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 149

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-ciclopropil-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-bromo-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 52 a partir de metil 4-(clorosulfonil)benzoato e 3-bromo-5-(trifluormetil)piridin-2-amina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 438,91, tR = 2,95 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-bromo-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

A uma mistura de metil 4-(*N*-(3-bromo-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 149, 1,18 g, 2,69 mmol) e (bromometil)benzeno (1,38 g, 8,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (3,51 g, 10,75 mmol) e NaI (403 mg, 2,69 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 90 °C por 3 h. A mistura foi diluída com EtOAc, resfriada rapidamente com solução de HCl aquosa a 1M, extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo, que foi aplicado

cromatografia em sílica gel de amino-coluna e eluído com um hexano/EtOAc = 4/1 para fornecer 645 mg (45% de rendimento) do título como um sólido branco.;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,56 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 8,21 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,12 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,87 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,19 (5H, s), 4,68 (2H, s), 3,99 (3H, s).

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 528,88, tR = 3,72 min

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-ciclopropil-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Uma mistura de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-bromo-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 149, 40 mg, 0,071 mmol), ácido ciclopropilborônico (12 mg, 0,142 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ e sat. $NaHCO_3$ (0,4 mL) em THF (0,8 mL) foi irradiada com microonda(150 °C, 15 min). Depois, to a mistura de reação foi adicionado THF (0,5 mL) e solução de NaOH aquoso a 2 M (0,5 mL), e agitado a 50 °C por 1 h. A mistura foi acidificada por solução de HCl aquoso 2 M, extraída com DCM, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 150

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-ciclopropilbenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-bromo-4-(bromometil)benzeno;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,52 (1H, s l), 8,22 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,86 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,32 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,09 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,64 (2H, s), 3,99 (3H, s).

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 564,74 tR = 3,60 min

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-ciclopropilbenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

(etapa-1 do Exemplo 150) e ácido ciclopropilborônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 151

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-bromo-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-bromo-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 149). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 152

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-metil-1*H*-pyrazol-4il)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 150) e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 153

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-metil-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-bromo-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 150) e 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 154

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(piridin-3il)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(4-Bromobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

(etapa-1 do Exemplo 150) e 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 155

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(tiofen-2-il)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 150) e ácido tiofen-3-ilborônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 156

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(piridin-4il)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 150) e ácido piridin-4-ilborônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 157

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(furan-2-il)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 150) e ácido furan-2-ilborônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 158

Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-4ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

(etapa-1 do Exemplo 150) e ácido fenilborônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 159

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(oxazol-5il)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 150) e 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 160

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-((6-(trifluormetil)piridin-3il)metil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-((6-(trifluormetil)piridin-3il)metil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de (6-(trifluormetil)piridin-3il)metanamina.

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 375,01, M-1 obs 373,04, tR = 2,87min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-((6-(trifluormetil)piridin-3il)metil)sulfamoil)benzoato

Uma mistura de metil 4-({[6-(trifluormetil)piridin-3il]metil}sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 160, 30 mg, 0,080 mmol), 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina (104 mg, 0,401 mmol) e Cs_2CO_3 (78 mg, 0,240 mmol) em DMSO (0,7 mL) foi agitada a 90 °C por 3 h. A mistura de reação foi utilizada na etapa seguinte sem purificação.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-((6-(trifluormetil)piridin-3il)metil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de a mistura de reação em etapa-2 do Exemplo 160. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram

resumidos na Tabela 6.

Exemplo 161

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(picolinamido)benzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-nitrobenzil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 1-(bromometil)-4-nitrobenzeno;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,53 (1H, s l), 8,23 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,08 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,01 (1H, s l), 7,86 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,45 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,79 (2H, s), 4,00 (3H, s).

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 529,90 tR = 3,43 min

Etapa-2: Metil 4-(*N*-(4-aminobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

A uma solução de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-nitrobenzil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 161, 336 mg, 0,634 mmol) em MeOH (5 mL) e DCM (2 mL) foi adicionado $SnCl_2$ (1,20 g, 6,34 mmol). A mistura foi agitada a 50 °C por 3 h. A mistura foi resfriada para 0 °C, resfriada rapidamente com sat. $NaHCO_3$, e agitado em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi filtrada (usando almofada de Celite). O filtrado foi extraído com DCM, seco sobre Na_2SO_4, filtrado e concentrado. O óleo residual foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 499,90, tR = 3,20 min.

Etapa-3: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(picolinamido)benzil)sulfamoil)benzoato

Uma mistura de metil 4-(*N*-(4-aminobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 161, 75 mg, 0,15 mmol), ácido picolínico (37 mg, 0,30 mmol), HBTU (114 mg, 0,30 mmol) e Et_3N (61 mg, 0,60 mmol) em DCM foi agitada em temperatura ambiente por 1 day. A mistura foi interrompida com sat. $NaHCO_3$, extraída com DCM, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto de título como cru.

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 604,92, tR = 3,42 min.

Etapa-4: ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(picolinamido)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(picolinamido)benzil)sulfamoil)benzoato (etapa-3 do Exemplo161). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 162

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(6-methoxypiridin-3il)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 150) e ácido (6-methoxypiridin-3-il)borônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 163

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(4-(6-metilpiridin-3il)benzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 149 a partir de metil 4-(*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 150) e ácido (6-metilpiridin-3il)borônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 164

Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-3ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-([1,1'-bifenil]-3ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito

na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 3-(bromometil)-1,1'-bifenil.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-3ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-([1,1'-bifenil]-3ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 164). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 165

Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e 2-(bromometil)-1,1'-bifenil.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 165). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 166

Ácido (*R*)-4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: (*R*)-Metil 4-(*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de metil 4-(clorosulfonil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 1) e (R)-1-feniletanamina;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,00 (2H, dd, *J* = 6,6 Hz), 7,74 (2H, d, *J* = 6,6

Hz), 7,22-7,10 (3H, m), 7,08-7,01 (2H, m), 5,01 (1H, d), 4,60-4,50 (1H, m), 3,95 (3H, s), 1,45 (3H, d, *J* = 6,6 Hz),

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 318,10, tR = 2,93 min.

Etapa-2: (R)-Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e (R)-metil 4-(*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 166);

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,71 (1H, s), 8,04-8,01 (3H, m), 7,75-7,70 (2H, br), 7,20-7,09 (5H, m), 5,33 (1H, q, *J* = 7,3 Hz), 3,97 (3H, s), 1,33 (3H, *J* = 7,3 Hz),

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 394,99 (sinal do fragmento), tR = 3,54 min.

Etapa-3: ácido (R)-4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de (R)-metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 166). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 167

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Metil 4-(*N*-(tiofen-2-ilmetil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de metil 4-(clorosulfonil)benzoato e tiofen-2-ilmetanamina;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,16 (2H, *J* = 8,6 Hz), 7,92 (2H, *J* = 8,6 Hz), 7,21-7,18 (1H, m), 6,89-6,85 (2H, m), 4,79 (1H, brs), 4,41 (2H, m), 3,97 (3H, s),

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 310,07, tR = 2,82 min.

Etapa-2: Metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)sulfamoil)benzoato

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e metil 4-(*N*-(tiofen-2-ilmetil)sulfamoil)benzoato (etapa-1 do Exemplo 167);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 490,82, tR = 3,40 min.

Etapa-3: ácido

4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)sulfamoil)benzoato (etapa-2 do Exemplo 167). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 168

Ácido

4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(cicloexilmetil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(cicloexilmetil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de 4-(clorosulfonil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 1) e cicloexilmetanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 310,14, tR = 3,12 min.

Etapa-2:

4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(cicloexilmetil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e 4-(*N*-(cicloexilmetil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 168);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 490,98, tR = 3,70 min.

Etapa-3: ácido

4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(cicloexilmetil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(cicloexilmetil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 168). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 169

Ácido

4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(4-fenoxibenzil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(4-fenoxibenzil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de 4-(clorosulfonil)benzoato de metila (etapa-1

do Exemplo 1) e (4-fenoxifenil)metanamina; CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 396,11, tR = 3,19 min.

Etapa-2: 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(4-fenoxibenzil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e 4-(*N*-(4-fenoxibenzil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 169);

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,53 (1H, s), 8,22 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,98 (1H, s), 7,88 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,34-7,28 (2H, m), 7,15-7,07 (3H, m), 6,92 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,79 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,67 (2H, s), 3,99 (3H, s),

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 183,22 (sinal do fragmento), tR = 3,70 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(4-fenoxibenzil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(4-fenoxibenzil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 169). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 170

Ácido 4-(*N*-(4-(1*H*-pirazol-1il)benzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(4-(1*H*-pirazol-1il)benzil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de 4-(clorosulfonil)benzoato de metila e (4-(1*H*-pirazol-1il)fenil)metanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 372,02, M-1 obs 370,09, tR = 2,80 min.

Etapa-2: 4-(*N*-(4-(1*H*-pirazol-1il)benzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e 4-(*N*-(4-(1*H*-pirazol-1il)benzil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 170);

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,53 (1H, s), 8,23 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,96 (1H, s), 7,90-7,85 (3H, m), 7,68 (1H, s), 7,52 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,44 (1H, s), 4,72 (2H, s), 3,99 (3H,s),

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 550,94, tR = 3,39 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-(4-(1*H*-pirazol-1il)benzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(4-(1*H*-pirazol-1il)benzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 170). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 171

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(ciclobutilmetil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(ciclobutilmetil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de 4-(clorosulfonil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 1) e ciclobutilmetanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 282,18, tR = 2,92 min.

Etapa-2: 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(ciclobutilmetil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e 4-(*N*-(ciclobutilmetil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 171);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 462,93, tR = 3,55 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(ciclobutilmetil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(ciclobutilmetil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 171). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 172

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(tiofen-3ilmetil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(tiofen-3ilmetil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1do Exemplo 148 a partir de 4-(clorosulfonil)benzoato de metila e tiofen-3ilmetanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 310,07, tR = 2,82 min.

Etapa-2: 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(tiofen-3ilmetil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e 4-(*N*-(tiofen-3ilmetil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 172);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 490,86, tR = 3,42 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(tiofen-3ilmetil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(tiofen-3ilmetil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 172). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 173

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-cianobenzenossulfonamida

Etapa-1: *N*-benzil-4-cianobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de cloreto de 4-cianobenzeno-1-sulfonila e fenilmetanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 271,11, tR = 2,79 min.

Etapa-2: *N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-cianobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e *N*-benzil-4-cianobenzenossulfonamida (etapa-1 do Exemplo 173). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método

CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 174

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-(2*H*-tetrazol-5il)benzenossulfonamida

Etapa-1: *N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-(2H-tetrazol-5il)benzenossulfonamida

Uma mistura de *N*-benzil-N-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-cianobenzenossulfonamida (etapa-2 do Exemplo 173, 60 mg, 0,13 mmol), NaN_3 (52 mg, 0,80 mmol), e NH_4Cl (43 mg, 0,80 mmol) em DMF (5 mL) foi aquecida a 110 °C durante a noite. Após resfriamento, interrompida por solução aquosa de HCl a 1 M, e extraída com tolueno/EtOAc (2/1), lavada com água, seca sobre $MgSO_4$, filtrada, e o filtrado foi concentrado para dar 73 mg (rendimento quant.) do composto do título como um sólido amarelo. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 175

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-metoxibenzenossulfonamida

Etapa-1: *N*-Benzil-4-metoxibenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de cloreto de 4-metoxibenzeno-1-sulfonila e fenilmetanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 276,13, tR = 2,82 min.

Etapa-2: *N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-metoxibenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e *N*-benzil-4-metoxibenzenossulfonamida (etapa-1 do Exemplo 175). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 176

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-(metilsulfonamidometil)benzenossulfonamida

Etapa-1: 4-(Aminometil)-*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)benzenossulfonamida

Uma mistura de *N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-cianobenzenossulfonamida (etapa-2 do Exemplo 173, 188 mg, 0,42 mmol), e níquel Raney (0,05 mL, Raney (marca registrada) 2800) em NH_3 1 M em Solução de MeOH (20 mL) foi agitada sob atmosfera de hidrogênio por 16 h. A mistura foi filtrada através de celite, lavada com MeOH, o filtrado foi concentrado para dar a óleo marrom. O óleo residual foi diluído com MeOH, aplicado sobre um cartucho de troca catiônica forte (BondElute (marca registrada) SCX, 1 g/6 mL, Varian Inc.), e a matriz de fase sólida foi rinsada com metanol (6 mL). A mistura bruta foi eluída em um tubo de coleta com 1 M NH_3 em MeOH (6 mL) e concentrada deu 179 mg (94% de rendimento) do composto do título como um óleo incolor claro.

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 455,95; tR = 2,87 min

Etapa-2:

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-(metilsulfonamidometil)benzenossulfonamida

A uma solução de 4-(aminometil)-*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)benzenossulfonamida (etapa-1 do Exemplo 176, 40 mg, 0,088 mmol) e Et_3N (18 mg, 0,18 mmol) em DCM (4 mL) foi adicionado e cloreto de metanossulfonila (10 mg, 0,88 mmol) em temperatura ambiente, e agitado for 2 h em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com solução de HCl aquoso 2 M, seca sobre $MgSO_4$, filtrada, e o filtrado concentrado deu 30 mg (64% de rendimento) do composto do título como um óleo amarelo claro. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 177

N-(4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)benzil)acetamida

Etapa-1:

N-(4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)benzil)acetamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 176 a partir de 4-(aminometil)-*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)benzenossulfonamida (etapa-1 do Exemplo 176) e cloreto de acetila. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 178

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-(((*N*,*N*-dimetilsulfamoil)amino)metil)benzenossulfonamida

Etapa-1:

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-(((*N*,*N*-dimetilsulfamoil)amino)metil)benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 176 a partir de 4-(aminometil)-*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)benzenossulfonamida (etapa-1 do Exemplo 176) e cloreto de dimetilsulfamoila. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 179

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-((3,3-dimetilureido)metil)benzenossulfonamida

Etapa-1:

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-((3,3-dimetilureido)metil)benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 176 a partir de 4-(aminometil)-*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)benzenossulfonamida (etapa-1 do Exemplo 176) e cloreto dimetilcarbâmico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 180

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(N-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 1 a partir de 5-bromo-3-cloropiridin-2-amina e 4-(clorosulfonil)benzoato de metila.

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 406,87, M-1 obs 404,90; tR = 2,94 min.

Etapa-2: 4-(N-benzil-N-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo

180) e (bromometil)benzeno.

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 496,78; tR = 3,43 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 180). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 181

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-3-clorobenzoico

Etapa-1: 4-(*N*-benzilsulfamoil)-3-clorobenzoato de etila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de 3-cloro-4-(clorosulfonil)benzoato de etila e fenilmetanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 353,98 M-1 obs 351,98, tR = 3,12 min.

Etapa-2: 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-3-clorobenzoato de etila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e 4-(N-benzilsulfamoil)-3-clorobenzoato de etila (etapa-1 do Exemplo 181);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 532,86, tR = 3,65 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-3-clorobenzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de -(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-3-clorobenzoato de etila 4 (etapa-2 do Exemplo 181). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa usando a condição na Tabela 6.

Exemplo 182

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-fenilpiridin-2il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-fenilpiridin-2il)sulfamoil)benzoico

Uma mistura de 4-(*N*-benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 180, 35 mg, 0,071 mmol), ácido fenilborônico (17 mg, 0,14 mmol),

$Pd(PPh_3)_4$ (8 mg, 7 micromol), e $NaHCO_3$ sat. (0,4 mL) em dioxano (0,8 mL) foi irradiada com micro-ondas (150 °C, 15 min). Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura foi adicionada à solução de NaOH aquoso a 2 M (0,5 mL), THF (1 mL), e a mistura foi aquecida a 60 °C por 2 h. Após resfriamento em temperatura ambiente, solução de HCl aquoso a 2M (0,5 mL) foi adicionada e extraída com DCM, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada deu o produto bruto como um óleo marrom. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 183

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(furan-2il)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: ácido 4-(b-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(furan-2il)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 182 a partir de 4-(*N*-benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 180) e ácido furan-2ilborônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 184

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(tiofen-3il)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(tiofen-3il)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 182 a partir de 4-(*N*-benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 180) e ácido tiofen-3ilborônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 185

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(2-metoxifenil)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(2-metoxifenil)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 182 a partir de 4-(*N*-benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do

Exemplo 180) e ácido (2-metoxifenil)borônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 186

Ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 182 a partir de 4-(*N*-benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 180) e ácido (4-metoxifenil)borônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 187

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(3-metoxifenil)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(3-metoxifenil)piridin-2il)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 182 a partir de 4-(*N*-benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 180) e ácido (3-metoxifenil)borônico. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 188

Ácido 4-(*N*-benzil-N-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-2-clorobenzoico

Etapa-1: *N*-Benzil-4-bromo-3-clorobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de cloreto de 4-bromo-3-clorobenzeno-1-sulfonil e fenilmetanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 359,88, tR = 3,18 min.

Etapa-2: *N*-Benzil-4-bromo-3-cloro-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e

N-benzil-4-bromo-3-clorobenzenossulfonamida (etapa-1 do Exemplo 188);

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 540,71, tR = 3,73 min.

Etapa-3:

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-2-clorobenzoato de metila

Uma mistura de *N*-benzil-4-bromo-3-cloro-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)benzenossulfonamida (etapa-2 do Exemplo 188, 20 mg, 0,037 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,8 mg, 4 micromol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1,5 mg, 4 micromol), e Et_3N (11 mg, 0,11 mmol) em DMF/MeOH (5 mL/2 mL) foi aquecida a 100 °C durante a noite sob atmosfera de monóxido de carbono. Após resfriamento, a mistura foi adicionada à água, extraída com éter dietílico (2 vezes). A fase orgânica combinada foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e o filtrado foi concentrado para dar um sólido marrom amarelado, que foi aplicado a uma cromatografia em coluna de sílica gel e eluído com hexano/EtOAc = 6/1 para fornecer 11 mg (57% de rendimento) do composto do título como um óleo amarelo claro;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □□8,53 (1H, s), 7,97-7,92 (3H, m), 7,87 (1H, d, *J* = 1,4 Hz), 7,71 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz), 7,20 (5H, s), 4,71 (2H, s), 4,00 (3H, s),

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 518,83, tR = 3,54 min.

Etapa-4: ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-2-clorobenzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-2-clorobenzoato de metila (etapa-3 do Exemplo 188). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 189

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-6-metoxipiridino-3-sulfonamida

Etapa-1: *N*-Benzil-6-metoxipiridino-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de cloreto de 6-metoxipiridino-3-sulfonila e fenilmetanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 279,13 M-1 obs 277,15, tR = 2,82 min.

Etapa-2:

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-6-metoxipiridino-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e *N*-benzil-6-metoxipiridino-3-sulfonamida (etapa-1 do Exemplo 189). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 190

Ácido 4-(*N*-benzil-N-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-3-fluorbenzoico

Etapa-1: *N*-Benzil-4-bromo-2-fluorbenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de cloreto de 4-bromo-2-fluorbenzeno-1-sulfonila e fenilmetanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 343,96, tR = 3,07 min.

Etapa-2: 4-(*N*-benzilsulfamoil)-3-fluorbenzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 188 a partir de *N*-benzil-4-bromo-2-fluorbenzenossulfonamida (etapa-1 do Exemplo 190);

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 322,08, tR = 2,92 min.

Etapa-3: 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-3-fluorbenzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e 4-(*N*-benzilsulfamoil)-3-fluorbenzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 190);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 502,90, tR = 3,48 min.

Etapa-4: ácido 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-3-fluorbenzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de metil 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-3-fluorbenzoato (etapa-3 do Exemplo 190). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 191

Ácido

4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-2-fluorbenzoico

Etapa-1: *N*-Benzil-4-bromo-3-fluorbenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de cloreto de 4-bromo-3-fluorbenzeno-1-sulfonila e fenilmetanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 343,99, tR = 3,09 min.

Etapa-2: 4-(*N*-benzilsulfamoil)-2-fluorbenzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-3 do Exemplo 188 a partir de *N*-benzil-4-bromo-3-fluorbenzenossulfonamida (etapa-1 do Exemplo 191);

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 322,08, tR = 2,97 min.

Etapa-3: 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-2-fluorbenzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e 4-(*N*-benzilsulfamoil)-2-fluorbenzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 191);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 502,90, tR = 3,47 min.

Etapa-4: ácido 4-(*N*-Benzil-N-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-2-fluorbenzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)-2-fluorbenzoato de metila (etapa-3 do Exemplo 191). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 192

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(ciclopentilmetil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(ciclopentilmetil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de 4-(clorosulfonil)benzoato de metila e ciclopentilmetanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 296,14, tR = 2,99 min.

Etapa-2: 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-N-(ciclopentilmetil)sulfamoil)benzoato de

metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e 4-(*N*-(ciclopentilmetil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 192);

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,58 (1H, d, *J* = 1,5Hz), 8,19 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,12 (1H, d, *J* = 2,2Hz), 7,83 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 3,98 (3H, s), 3,44 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 1,76-1,43 (7H, m), 1,19-1,07 (2H, m).

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 476,99, tR = 3,62 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(ciclopentilmetil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(ciclopentilmetil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-2 do Exemplo 192). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 193

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(1-fenilciclopropil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(1-fenilciclopropil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de 4-(clorosulfonil)benzoato de metila e 1-fenilciclopropanamina, cloreto;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 330,10, tR = 2,93 min.

Etapa-2: 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(1-fenilciclopropil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e 4-(*N*-(1-fenilciclopropil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 193); CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 510,80, tR = 3,54 min.

Etapa-3: ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(1-fenilciclopropil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(1-fenilciclopropil)sulfamoil)benzoato de

metila (etapa-2 do Exemplo 193). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 194

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-((*N*,*N*-dimetilsulfamoil)amino)benzenossulfonamida

Etapa-1: *N*-Benzil-4-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de cloreto de 4-nitrobenzeno-1-sulfonila e fenilmetanamina;

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,34-8,29 (2H, m), 8,10-7,97 (2H, m), 7,28-7,25 (3H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 4,90 (1H, t, *J* = 5,5 Hz), 4,24 (2H, d, *J* = 6,6 Hz).

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 291,11, tR = 2,86 min.

Etapa-2:

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e *N*-benzil-4-nitrobenzenossulfonamida (etapa-1 do Exemplo 194);

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 8,55 (1H, s), 8,38 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,00-7,97 (3H, m), 7,19 (5H, s), 4,73(2H, s).

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 471,91, tR = 3,45 min.

Etapa-3:

4-Amino-*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)benzenossulfonamida

Uma solução de MeOH (8mL) de *N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-nitrobenzenossulfonamida (etapa-2 do Exemplo 194, 381 mg, 0,807 mmol) e 5% de platina em carvão tipo 128 PASTE (Johnson Matthey, 0,05 g) foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio por 3 h. O catalisador (0,05 g) foi adicionado e agitado for 10 h. O catalisador foi drenado através de celite e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc = 95/5 to 4/1) para dar 328 mg (92% de rendimento) do composto do título como uma gordura amarela.

^{1}H-RMN (300 MHz, CDCl3) □ 8,52 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,59 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,26-7,15 (5H, m), 6,72 (2H, d, *J* = 8,8Hz), 4,66 (2H, s), 4,22 (2H, br).

CL-EM (Método A) m/z: M+1 obs 441,95, tR = 3,20 min.

Etapa-4:

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-((*N*,*N*-dimetilsulfamoil)amino)benzenossulfonamida

A uma solução de 4-amino-N-benzil-N-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)benzenossulfonamida (etapa-4 do Exemplo 194, 25 mg, 0,057 mmol) e Et_3N (7,44 mg, 0,074 mmol) em CH_3CN (2 mL) foi adicionado cloreto de dimetilsulfamoila (9,09 microL, 0,085 mmol) em temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 2 h em temperatura ambiente, em seguida 70 °C por 3 h. A mistura resultante foi concentrada. Ao total foi adicionado piridina (1 mL) e cloreto de dimetilsulfamoila (12 microL, 0,112 mmol). A mistura resultante foi agitada a 70 °C for 8 h. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (15mL) e água (30mL). A fração orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ e concentrada para dar 37 mg (119% de rendimento) do composto do título. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 195

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-ureidobenzenossulfonamida

A uma solução de 4-amino-*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)benzenossulfonamida (etapa-3 do Exemplo 194, 30,6 mg, 0,069 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,85 mg, 0,0069 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado isocianato de trimetilsilila (21,4 microL, 0,173 mmol) em temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 3 h, e em seguida submetida ao refluxo 5h e resfriada em temperatura ambiente. À mistura de reação foi adicionado isocianato de trimetilsilila (15 microL, 0,121 mmol) e submetida a refluxo durante a noite. A mistura resultante foi interrompida com água e extraída com EtOAc, seca sobre $MgSO_4$ e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc = 1/0 até 0/1) para dar 25,8 mg (77% de rendimento) do composto do título. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 196

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-4-(sulfamoilamino)benzenossulfonamida

À mistura de 4-amino-*N*-benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)benzenossulfonamida

(etapa-3 do Exemplo 194, 22,3 mg, 0,050 mmol) e 1,4-dioxano (2 mL) foi adicionada sulfamida (19,4 mg, 0,202 mmol) e o total foi submetido ao refluxo for 18 h. A mistura de reação foi concentrada e o prdouto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc = 1/0 até 2/1) para dar 11,3mg (43% de rendimento) do composto do título. A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 197

Ácido (S)-4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoato de (S)-metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 148 a partir de 4-(clorosulfonil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 1) e (S)-1-feniletanamina;

CL-EM (Método A) *m/z*: M-1 obs 318,10, tR = 2,93 min.

Etapa-2: 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoato de (S)-metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 148 a partir de 2,3-dicloro-5-(trifluormetil)piridina e 4-(*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoato de (S)-metila (etapa-1 do Exemplo 197);

CL-EM (Método A) *m/z*: M+1 obs 394,94 (sinal do fragmento), tR = 3,48 min.

Etapa-3: ácido (S)-4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzoato de (S)-metila (etapa-2 do Exemplo 194). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 198

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-((2-feniltiazol-4il)metil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-((2-feniltiazol-4il)metil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 1) e 4-(clorometil)-2-feniltiazol;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 566,9, tR = 2,70 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-((2-feniltiazol-4il)metil)sulfamoil)benzoico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-((2-feniltiazol-4il)metil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 198). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

Exemplo 199

Ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3il)metil)sulfamoil)benzoico

Etapa-1: 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3il)metil)sulfamoil)benzoato de metila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-1 do Exemplo 15 a partir de 4-(N-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 1) e 3-(clorometil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol;

CL-EM (Método B) *m/z*: M+1 obs 552,9, tR = 2,84 min.

Etapa-2: ácido 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3il)metil)sulfamoil)benzoico

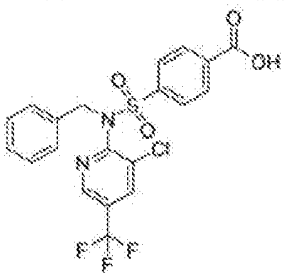
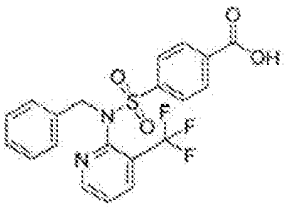
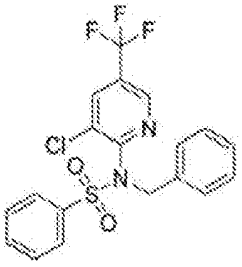
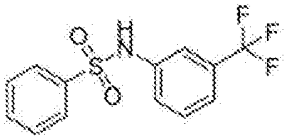
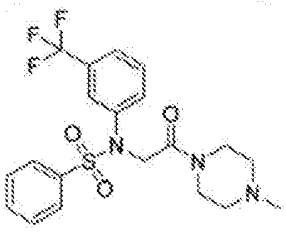
O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito na etapa-2 do Exemplo 15 a partir de 4-(*N*-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2il)-*N*-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3il)metil)sulfamoil)benzoato de metila (etapa-1 do Exemplo 199). A purificação adicional foi efetuada por sistema de CL-EM preparativa do modo usual. O método CLAE-CQ, tempo de retenção e EM observados foram resumidos na Tabela 6.

A condição analítica de controle de qualidade (Método B) usada na Tabela 6 é descrita abaixo para todos os exemplos.

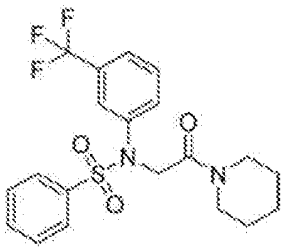
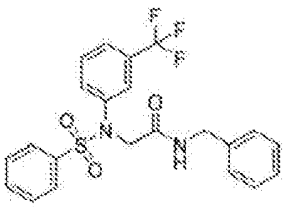
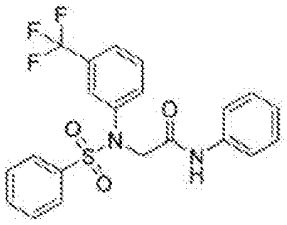
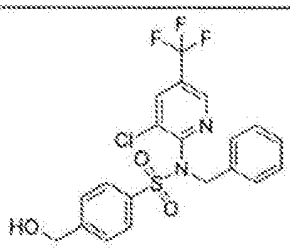
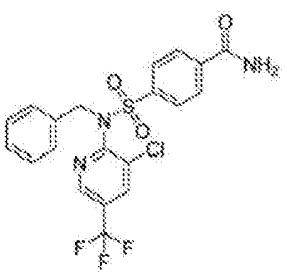
Todos os exemplos foram identificados como os compostos descritos com a pureza química maior que 90% por CL-EM preparativa e o método CLAE-CQ. Na Tabela 6, HPLC tempo de retenção e EM observados foram medidos pelo método CLAE-CQ usando condição C, D ou E.

5

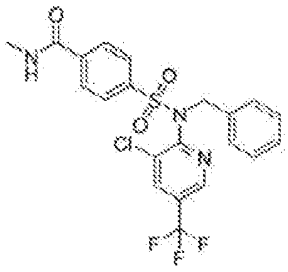
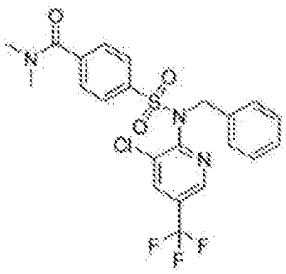
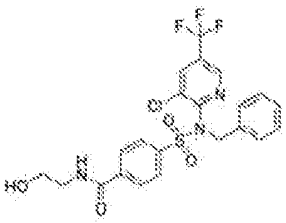
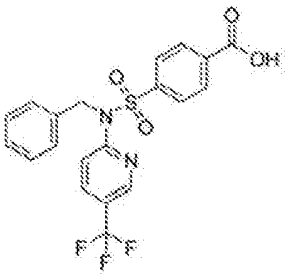
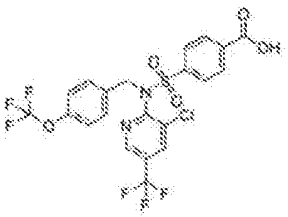
{Tabela 6-1}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 1	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,45 min (C)	471,0 $(M+H)^+$
Exemplo 2	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,27 min (C)	437,2 $(M+H)^+$
Exemplo 3	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)benzenosulfonamida		2,04 min (C)	427,0 $(M+H)^+$
Exemplo 4	*N*-(3-(Trifluorometil)fenil)benzenosulfonamida		1,73 min (C)	302,1 $(M+H)^+$
Exemplo 5	*N*-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzenosulfonamida		1,61 min (C)	442,2 $(M+H)^+$

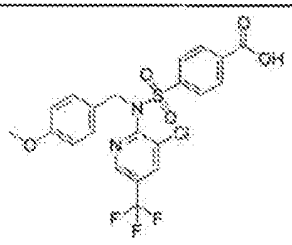
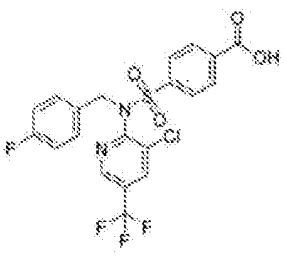
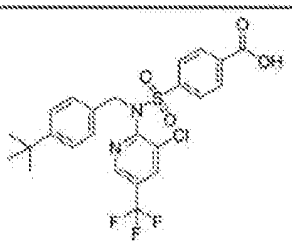
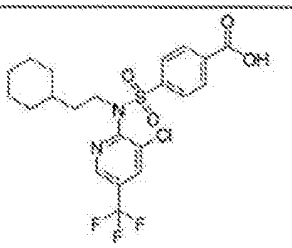
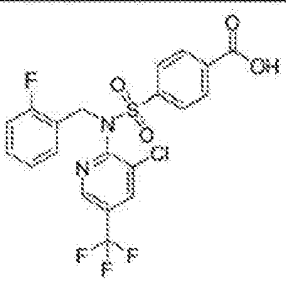
{Tabela 6-2}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 6	*N*-(2-Oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzenosulfonamida		1,85 min (C)	427,2 $(M+H)^+$
Exemplo 7	*N*-Benzil-2-(*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzenosulfonamido)acetamida		1,83 min (C)	449,2 $(M+H)^+$
Exemplo 8	*N*-Fenil-2-(*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzenosulfonamido)acetamida		1,86 min (C)	435,1 $(M+H)^+$
Exemplo 9	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)benzeno-1-sulfonamida		1,85min (C)	457,1 $(M+H)^+$
Exemplo 10	4-(Benzil(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzamida		1,76min (C)	470,1 $(M+H)^+$

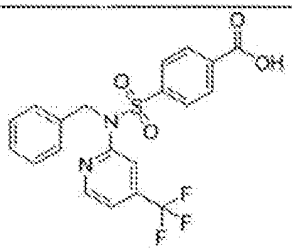
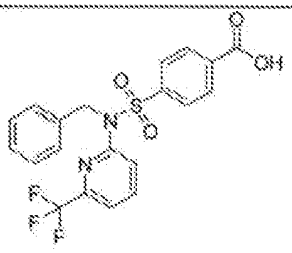
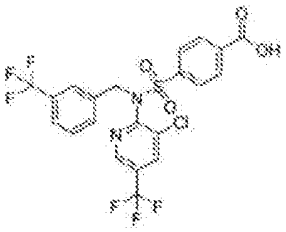
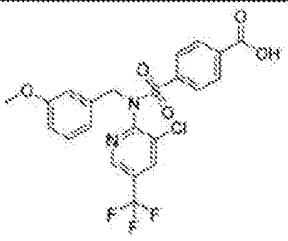
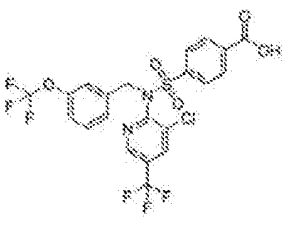
{Tabela 6-3}

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 11	4-(Benzil(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*-metilbenzamida		1,81 min (C)	484,1 $(M+H)^+$
Exemplo 12	4-(Benzil(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*,*N*-dimetilbenzamida		1,86 min (C)	498,2 $(M+H)^+$
Exemplo 13	4-(Benzil(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*-(2-hidroxietil)benzamida		1,71 min (C)	514,2 $(M+H)^+$
Exemplo 14	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico acid		1,44 min (C)	436,9 $(M+H)^+$
Exemplo 15	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)		1,60min (C)	554,8 $(M+H)^+$

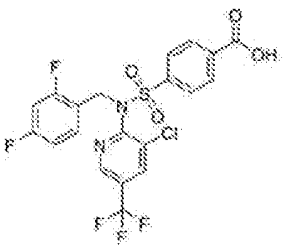
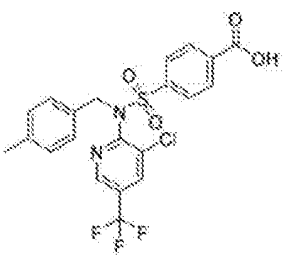
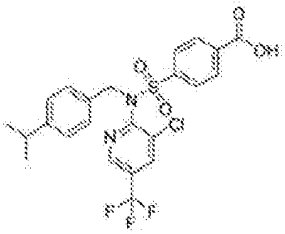
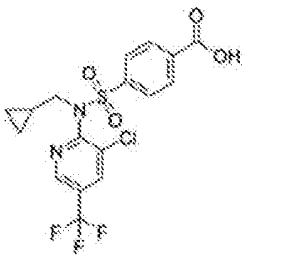
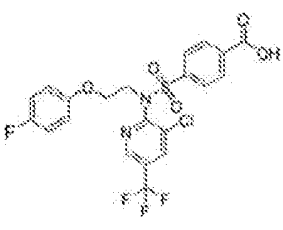
{Tabela 6-4}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 16	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-metoxibenzil)sulfamoil) benzóico		1,43 min (C)	500,8 $(M+H)^+$
Exemplo 17	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-fluoro benzil)sulfamoil)benzóico		1,47 min (C)	488,8 $(M+H)^+$
Exemplo 18	ácido 4-(N-(4-tert-Butilbenzil)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,68min (C)	526,9 $(M+H)^+$
Exemplo 19	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-ciclohexiletil)sulfamoil) benzóico		1,66min (C)	490,9 $(M+H)^+$
Exemplo 20	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-fluoro benzil)sulfamoil)benzóico		1,43 min (C)	488,8 $(M+H)^+$

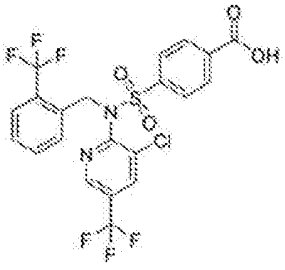
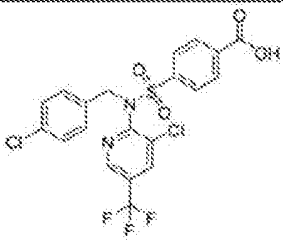
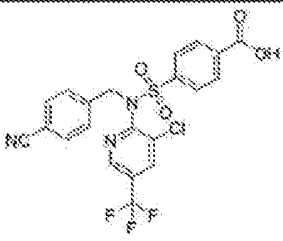
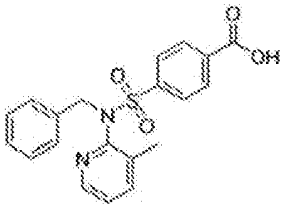
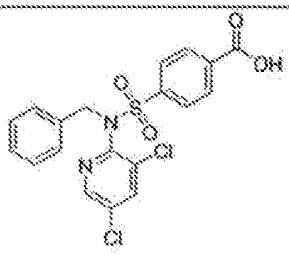
{Tabela 6-5}

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 21	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil) benzóico		1,44 min (C)	436,8 $(M+H)^+$
Exemplo 22	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil) benzóico		1,42 min (C)	436,8 $(M+H)^+$
Exemplo 23	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico		1,56 min (C)	538,8 $(M+H)^+$
Exemplo 24	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-metoxibenzil)sulfamoil) benzóico		1,45 min (C)	500,8 $(M+H)^+$
Exemplo 25	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-(trifluorometoxi)benzil) sulfamoil)benzóico		1,59 min (C)	554,8 $(M+H)^+$

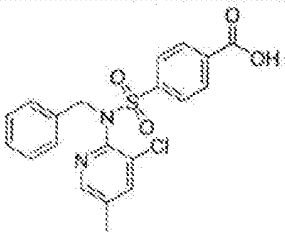
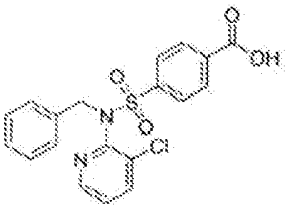
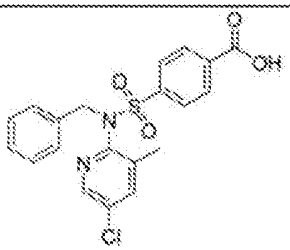
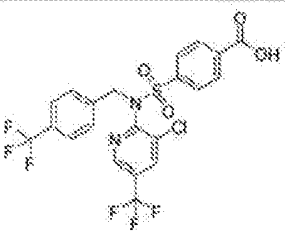
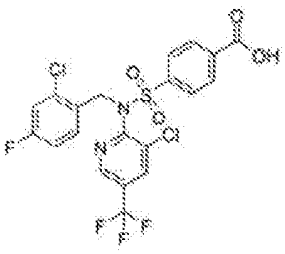
{Tabela 6-6}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 26	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico		1,47 min (C)	506,8 $(M+H)^+$
Exemplo 27	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-metil Benzil)sulfamoil)benzóico		1,52 min (C)	484,8 $(M+H)^+$
Exemplo 28	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-isopropilbenzil)sulfamoil)benzóico		1,64 min (C)	512,9 $(M+H)^+$
Exemplo 29	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclopropilmetil)sulfamoil) benzóico		1,39 min (C)	434,8 $(M+H)^+$
Exemplo 30	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzóico		3,27 min (D)	518,9 $(M+H)^+$

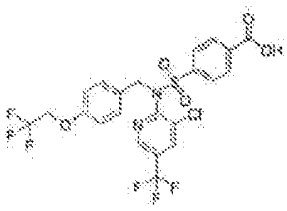
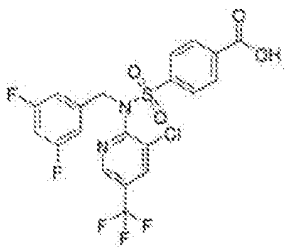
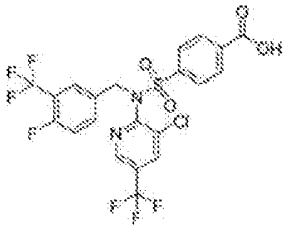
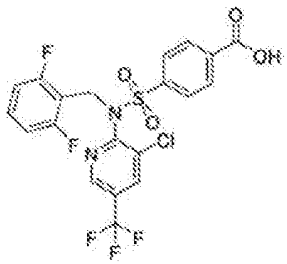
(Tabela 6-7)

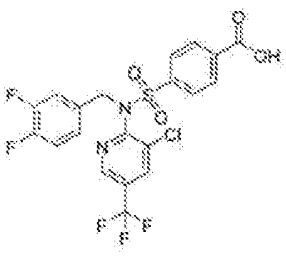
Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 31	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico		3,39 min (D)	538,9 $(M+H)^+$
Exemplo 32	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-clorobenzil)sulfamoil)benzóico		2,32 min (E)	505 $(M+H)^+$
Exemplo 33	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-cianobenzil)sulfamoil)benzóico		3,10 min (D)	495,9 $(M+H)^+$
Exemplo 34	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		2,92 min (D)	383,1 $(M+H)^+$
Exemplo 35	ácido 4-(N-Benzil-N-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,40 min (C)	436,8 $(M+H)^+$

{Tabela 6-8}

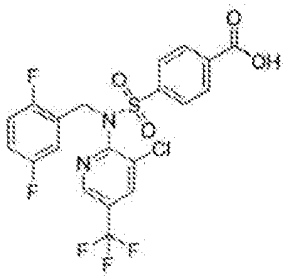
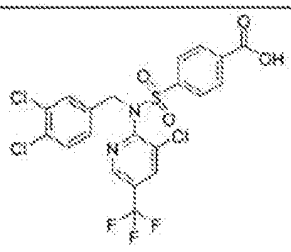
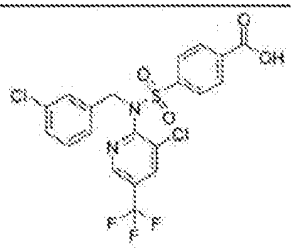
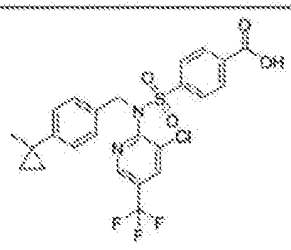
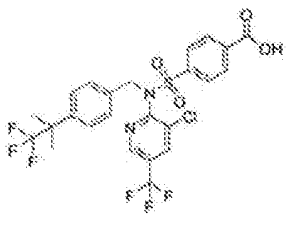
Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 36	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,34 min (C)	416,9 $(M+H)^+$
Exemplo 37	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,28 min (C)	402,8 $(M+H)^+$
Exemplo 38	ácido 4-(N-Benzil-N-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,40 min (C)	416,9 $(M+H)^+$
Exemplo 39	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico		1,98 min (C)	538,7 $(M+H)^+$
Exemplo 40	ácido 4-(N-(2-Cloro-4-fluorobenzil)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,52 min (C)	520,9 $(M-H)^-$

{Tabela 6-9}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 41	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzil)sulfamoil)benzóico		1,55 min (C)	567 $(M-H)^-$
Exemplo 42	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico		1,50 min (C)	505 $(M-H)^-$
Exemplo 43	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico		1,57 min (C)	555 $(M-H)^-$
Exemplo 44	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(2,6-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico		1,42 min (C)	505 $(M-H)^-$

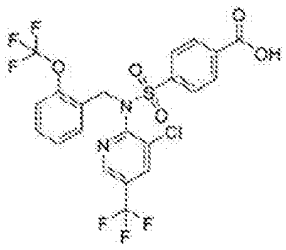
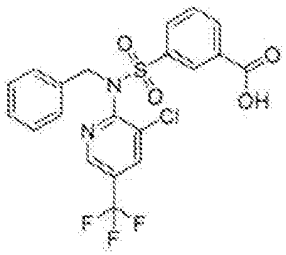
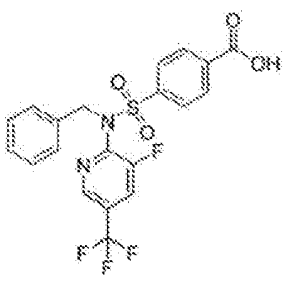
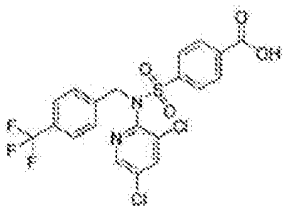
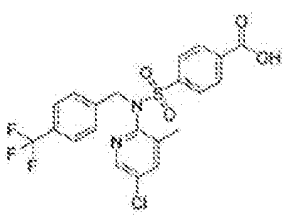
Exemplo 45	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico		1,50 min (C)	505 $(M-H)^-$

{Tabela 6-10}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 46	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico		1,45 min (C)	505 $(M-H)^-$
Exemplo 47	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,4-dicloroBenzil)sulfamoil)benzóico		1,61 min (C)	536,9 $(M-H)^-$
Exemplo 48	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-clorobenzil)sulfamoil)benzóico		1,52 min (C)	502,9 $(M-H)^-$
Exemplo 49	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzóico		3,57 min (D)	523 $(M-H)^-$
Exemplo 50	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzil)s		3,55 min (D)	579 $(M-H)^-$

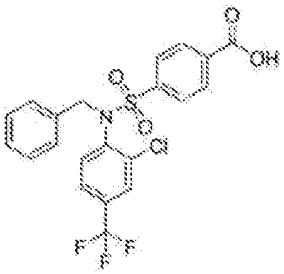
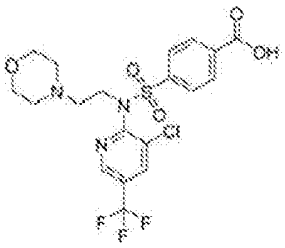
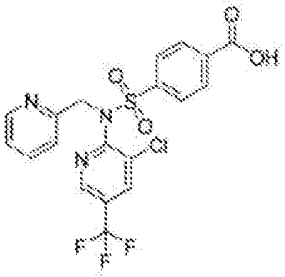
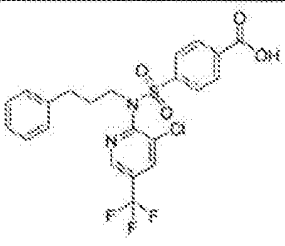
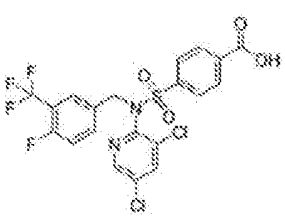
	ulfamoil)benzóico			

{Tabela 6-11}

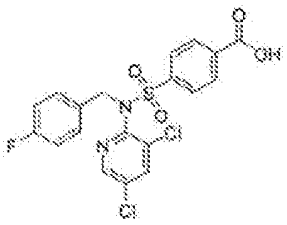
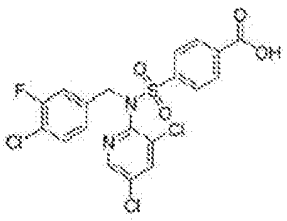
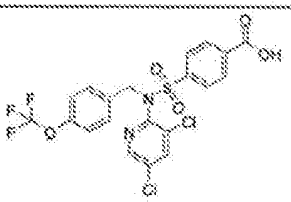
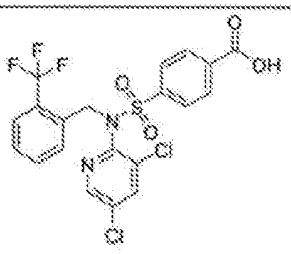
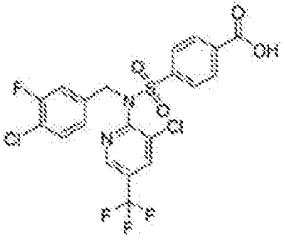
Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 51	ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico		3,40 min (D)	553 $(M-H)^-$
Exemplo 52	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,42 min (C)	469 $(M-H)^-$
Exemplo 53	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,40 min (C)	453,1 $(M-H)^-$
Exemplo 54	ácido 4-(N-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico		1,52 min (C)	503 $(M-H)^-$
Exemplo 55	ácido 4-(N-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)b		1,52 min (C)	483,1 $(M-H)^-$

	enzóico			

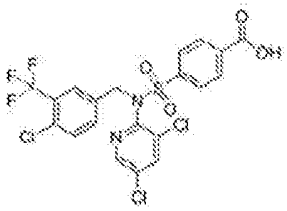
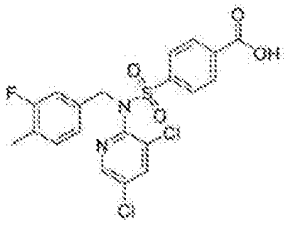
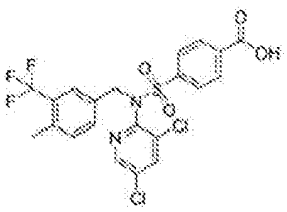
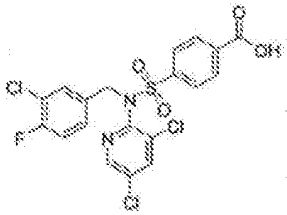
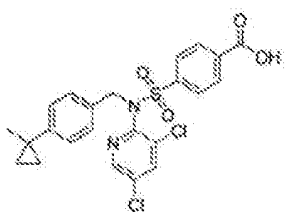
{Tabela 6-12}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 56	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)benzóico		2,29 min (E)	470,1 $(M+H)^+$
Exemplo 57	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(2-morpholinoetil)sulfamoil)benzóico		1,30 min (C)	492,1 $(M-H)^-$
Exemplo 58	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil)benzóico		1,28 min (C)	470,1 $(M-H)^-$
Exemplo 59	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(3-fenilpropil)sulfamoil)benzóico		1,53 min (C)	498,8 $(M+H)^+$
Exemplo 60	Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)Benzil)sulfamoil)benzóico		1,53 min (C)	520,9 $(M-H)^-$

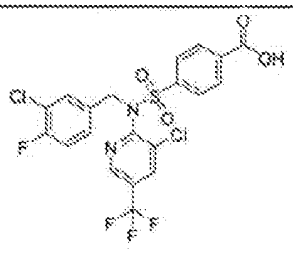
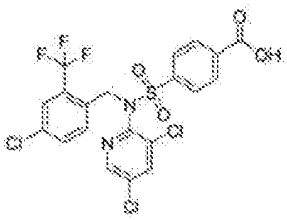
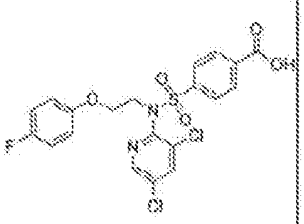
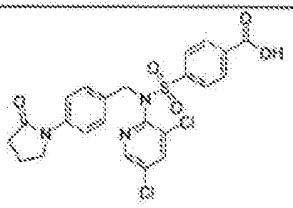
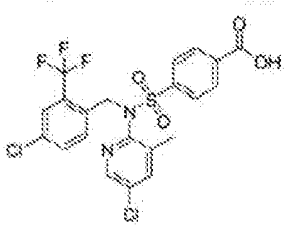
{Tabela 6-13}

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 61	Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico		1,42 min (C)	452,9 $(M-H)^-$
Exemplo 62	Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,52 min (C)	486,9 $(M-H)^-$
Exemplo 63	Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluorometoxi)Benzil)sulfamoil)benzóico		1,56 min (C)	518,9 $(M+H)^+$
Exemplo 64	Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(trifluorometil)Benzil)sulfamoil)benzóico		1,49 min (C)	502,9 $(M-H)^-$
Exemplo 65	Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,56 min (C)	520,9 $(M-H)^-$

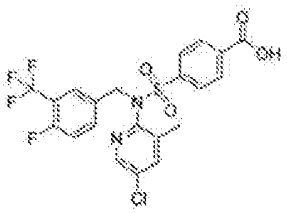
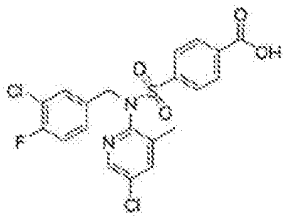
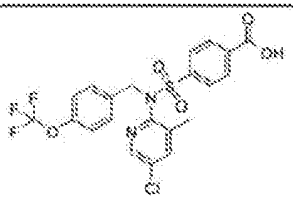
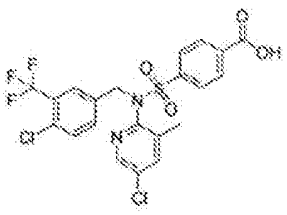
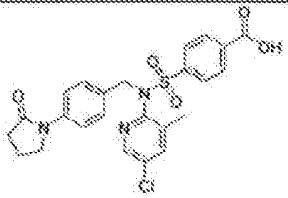
{Tabela 6-14}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 66	Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)Benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,60 min (C)	536,9 $(M-H)^-$
Exemplo 67	Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-metilBenzil)sulfamoil)benzóico		1,49 min (C)	467 $(M-H)^-$
Exemplo 68	Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-metil-3-(trifluorometil)Benzil)sulfamoil)benzóico		1,57 min (C)	517 $(M-H)^-$
Exemplo 69	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,51 min (C)	486,9 $(M-H)^-$
Exemplo 70	Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzóico		1,60 min (C)	489 $(M-H)^-$

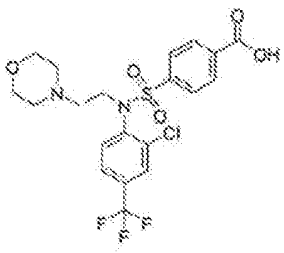
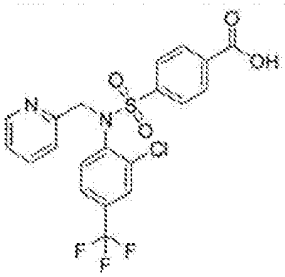
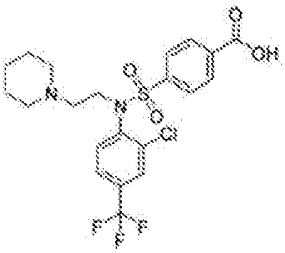
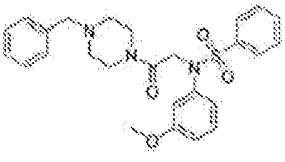
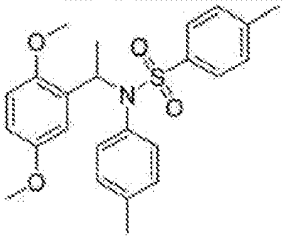
(Tabela 6-15)

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 71	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,55 min (C)	521 $(M-H)^-$
Exemplo 72	Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluorometil)Benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,62 min (C)	536,9 $(M-H)^-$
Exemplo 73	Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(4-fluorofenoxy)etil)sulfamoil)benzóico		1,44 min (C)	482,9 $(M-H)^-$
Exemplo 74	Ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)Benzil)sulfamoil)benzóico		1,25 min (C)	517,83 $(M-H)^-$
Exemplo 75	Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluorometil)Benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,58 min (C)	516,81 $(M-H)^-$

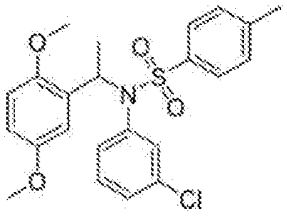
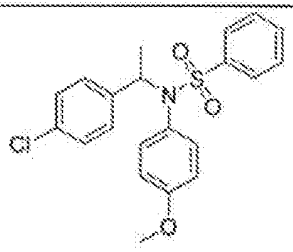
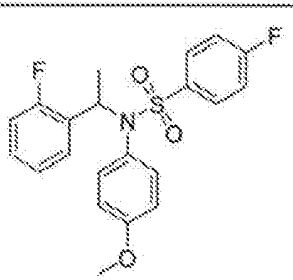
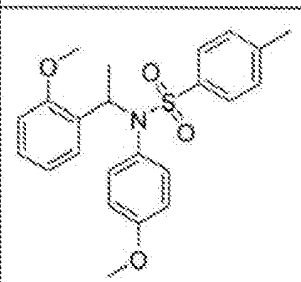
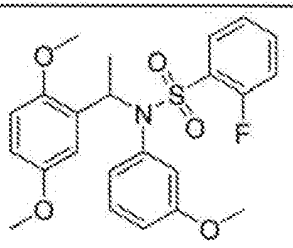
(Tabela 6-16)

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 76	Ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)Benzil)sulfamoil)benzóico		1,51 min (C)	500,82 $(M-H)^-$
Exemplo 77	Ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(3-cloro-4-fluoro benzil)sulfamoil)benzóico		1,48 min (C)	466,8 $(M-H)^-$
Exemplo 78	Ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico		1,54 min (C)	498,85 $(M-H)^-$
Exemplo 79	Ácido 4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)Benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,58 min (C)	516,82 $(M-H)^-$
Exemplo 80	Ácido 4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)Benzil)sulfamoil)benzóico		1,24 min (C)	497,91 $(M-H)^-$

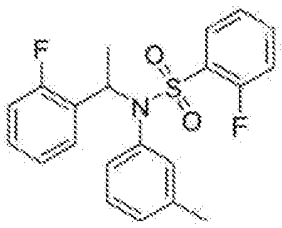
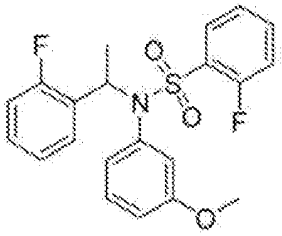
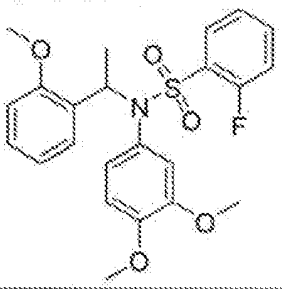
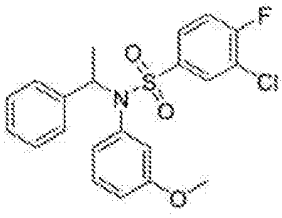
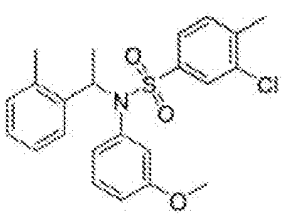
{Tabela 6-17}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 81	Ácido 4-(*N*-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-(2-morpholinoetil)sulfamoil)benzóico		1,31 min (C)	492,9 $(M+H)^+$
Exemplo 82	Ácido 4-(*N*-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil)benzóico		1,33 min (C)	470,8 $(M+H)^+$
Exemplo 83	Ácido 4-(*N*-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-(2-(piperidin-1-il)etil)sulfamoil)benzóico		1,40 min (C)	490,9 $(M+H)^+$
Exemplo 84	*N*-(2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-*N*-(3-metoxifenil)benzenosulfonamida		1,83 min (C)	480 $(M+H)^+$
Exemplo 85	*N*-(1-(2,5-Dimetoxifenil)etil)-4-metil-*N*-*p*-tolilbenzenosulfonamida		2,08 min (C)	426 $(M+H)^+$

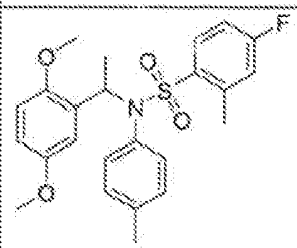
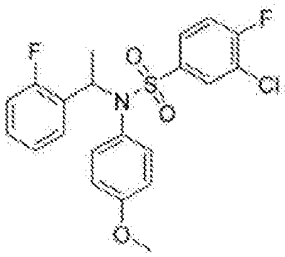
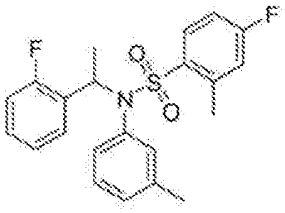
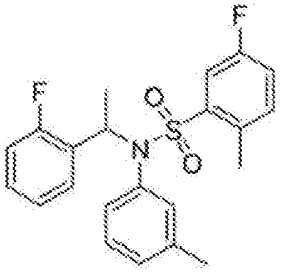
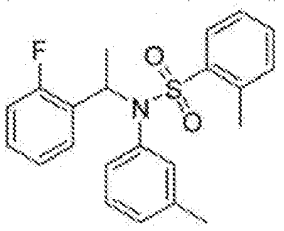
(Tabela 6-18)

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 86	*N*-(3-Clorofenil)-*N*-(1-(2,5-dimetoxifenil)etil)-4-metilbenzenosulfonamida		2,10 min (C)	446 $(M+H)^+$
Exemplo 87	*N*-(1-(4-Clorofenil)etil)-*N*-(4-metoxifenil)benzenosulfonamida		2,10 min (C)	401,9 $(M+H)^+$
Exemplo 88	4-Fluoro-*N*-(1-(2-fluorofenil)etil)-*N*-(4-metoxifenil)benzenosulfonamida		2,01 min (C)	404 $(M+H)^+$
Exemplo 89	*N*-(4-Metoxifenil)-*N*-(1-(2-metoxifenil)etil)-4-metilbenzenosulfonamida		2,06 min (C)	412 $(M+H)^+$
Exemplo 90	*N*-(1-(2,5-Dimetoxifenil)etil)-2-fluoro-*N*-(3-metoxifenil)benzenosulfonamida		1,95 min (C)	446 $(M+H)^+$

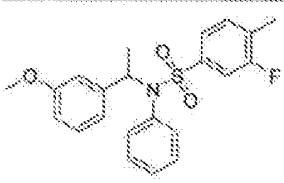
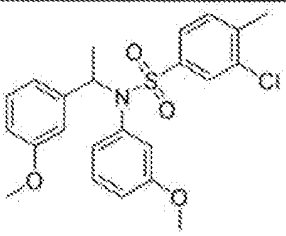
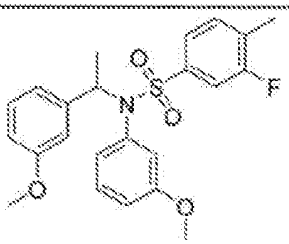
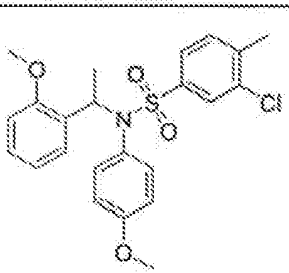
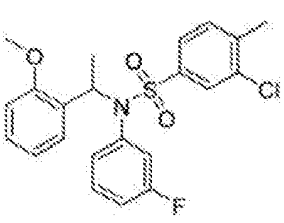
{Tabela 6-19}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 91	2-Fluoro-*N*-(1-(2-fluorofenil)etil)-*N*-*m*-tolilbenzenosulfonamida		2,05 min (C)	387,9 $(M+H)^+$
Exemplo 92	2-Fluoro-*N*-(1-(2-fluorofenil)etil)-*N*-(3-metoxifenil)benzenosulfonamida		1,97 min (C)	403,9 $(M+H)^+$
Exemplo 93	*N*-(3,4-Dimetoxifenil)-2-fluoro-*N*-(1-(2-metoxifenil)etil)benzenosulfonamida		1,90 min (C)	446 $(M+H)^+$
Exemplo 94	3-Cloro-4-fluoro-*N*-(3-metoxifenil)-*N*-(1-feniletil)benzenosulfonamida		2,13 min (C)	419,9 $(M+H)^+$
Exemplo 95	3-Cloro-*N*-(3-metoxifenil)-4-metil-*N*-(1-o-toliletil)benzenosulfonamida		2,23 min (C)	429,9 $(M+H)^+$

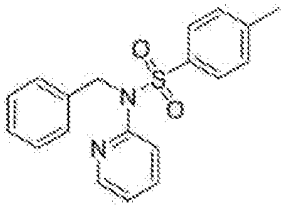
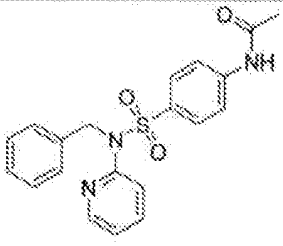
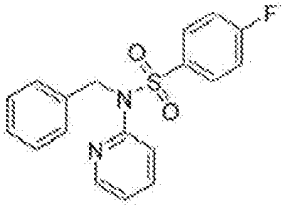
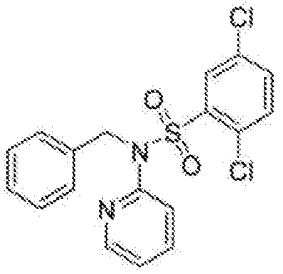
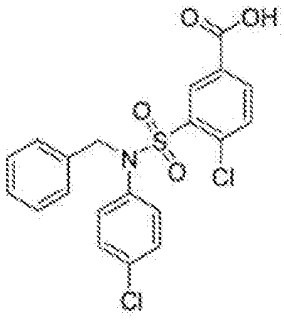
{Tabela 6-20}

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 96	*N*-(1-(2,5-Dimetoxifenil)etil)-4-fluoro-2-metil-*N*-*p*-tolilbenzenosulfonamida		2,13 min (C)	444 $(M+H)^+$
Exemplo 97	3-Cloro-4-fluoro-*N*-(1-(2-fluorofenil)etil)-*N*-(4-metoxifenil)benzenosulfonamida		2,11 min (C)	437,9 $(M+H)^+$
Exemplo 98	4-Fluoro-*N*-(1-(2-fluorofenil)etil)-2-metil-*N*-*m*-tolilbenzenosulfonamida		2,15 min (C)	402 $(M+H)^+$
Exemplo 99	5-Fluoro-*N*-(1-(2-fluorofenil)etil)-2-metil-*N*-*m*-tolilbenzenosulfonamida		2,15 min (C)	402 $(M+H)^+$
Exemplo 100	*N*-(1-(2-Fluorofenil)etil)-2-metil-*N*-*m*-tolilbenzenosulfonamida		2,13 min (C)	384 $(M+H)^+$

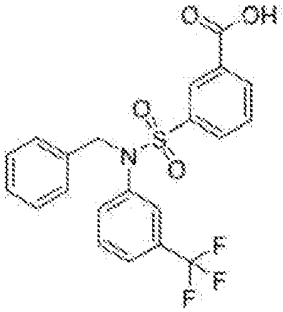
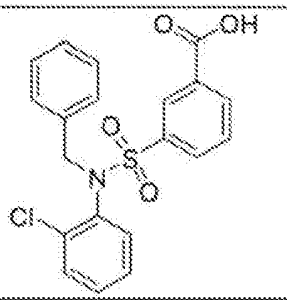
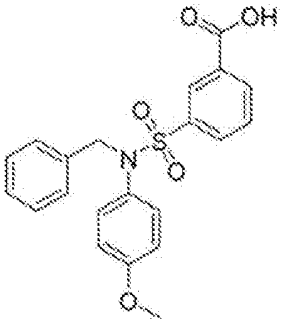
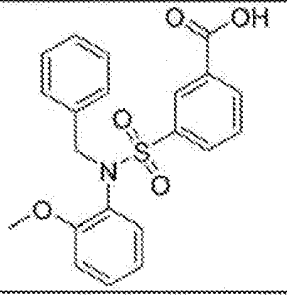
{Tabela 6-21}

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 101	3-Fluoro-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)-4-metil-*N*-fenilbenzenosulfonamida		2,08 min (C)	399,9 $(M+H)^+$
Exemplo 102	3-Cloro-*N*-(3-metoxifenil)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)-4-metilbenzenosulfonamida		2,15 min (C)	445,9 $(M+H)^+$
Exemplo 103	3-Fluoro-*N*-(3-metoxifenil)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)-4-metilbenzenosulfonamida		2,07 min (C)	430 $(M+H)^+$
Exemplo 104	3-Cloro-*N*-(4-metoxifenil)-*N*-(1-(2-metoxifenil)etil)-4-metilbenzenosulfonamida		2,17 min (C)	445,9 $(M+H)^+$
Exemplo 105	3-Cloro-*N*-(3-fluorofenil)-*N*-(1-(2-metoxifenil)etil)-4-metilbenzenosulfonamida		2,19 min (C)	433,9 $(M+H)^+$

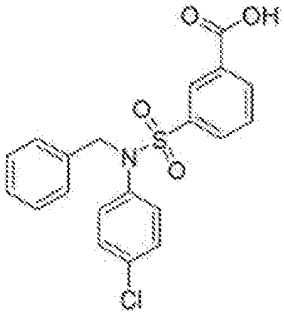
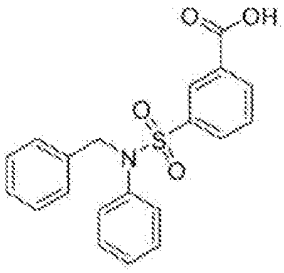
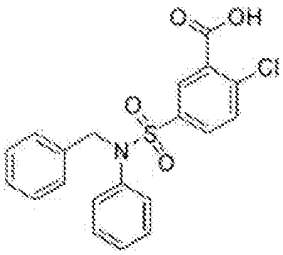
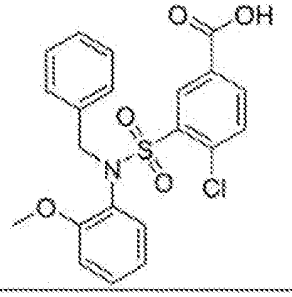
{Tabela 6-22}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 106	*N*-Benzil-4-metil-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida		1,95 min (C)	338,9 $(M+H)^+$
Exemplo 107	*N*-(4-(N-Benzil-*N*-(piridin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida		1,64 min (C)	381,9 $(M+H)^+$
Exemplo 108	*N*-Benzil-4-fluoro-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida		1,89 min (C)	342,9 $(M+H)^+$
Exemplo 109	*N*-Benzil-2,5-dicloro-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida		2,06 min (C)	392,8 $(M+H)^+$
Exemplo 110	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-(4-clorofenil)sulfamoil)-4-clorobenzóico		1,46 min (C)	435,8 $(M+H)^+$

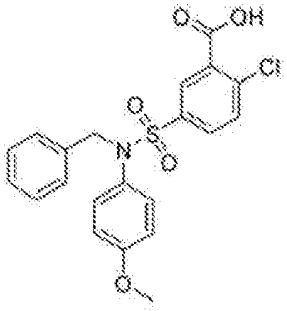
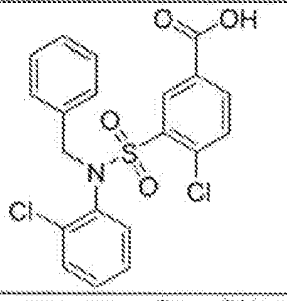
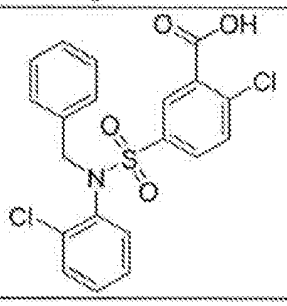
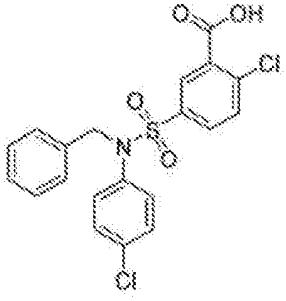
{Tabela 6-23}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 111	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)benzóico		1,43 min (C)	435,9 $(M+H)^+$
Exemplo 112	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-(2-clorofenil)sulfamoil)benzóico		1,35 min (C)	401,9 $(M+H)^+$
Exemplo 113	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-(4-metoxifenil)sulfamoil)benzóico		1,32 min (C)	397,9 $(M+H)^+$
Exemplo 114	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-(2-metoxifenil)sulfamoil)benzóico		1,32 min (C)	397,9 $(M+H)^+$

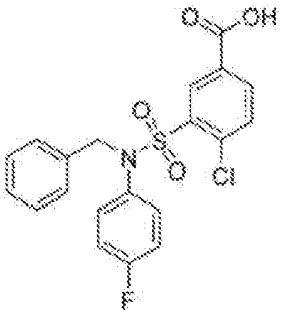
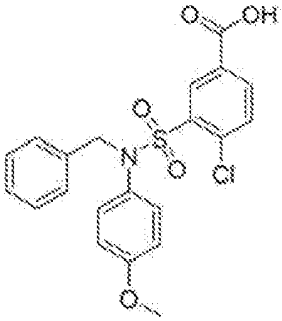
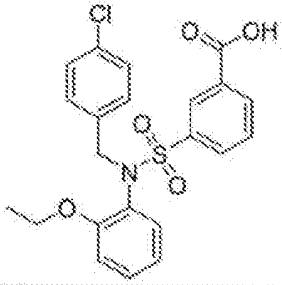
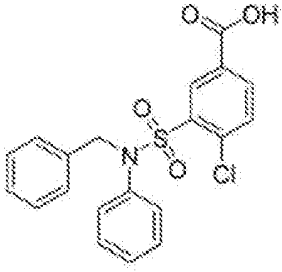
{Tabela 6-24}

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 115	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-(4-clorofenil)sulfamoil)benzóico		1,40 min (C)	401,8 $(M+H)^+$
Exemplo 116	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-fenilsulfamoil)benzóico		1,31 min (C)	367,9 $(M+H)^+$
Exemplo 117	Ácido 5-(*N*-Benzil-*N*-fenilsulfamoil)-2-clorobenzóico		1,32 min (C)	401,9 $(M+H)^+$
Exemplo 118	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-(2-metoxifenil)sulfamoil)-4-clorobenzóico		1,40 min (C)	431,8 $(M+H)^+$

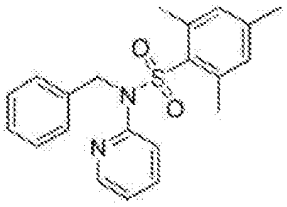
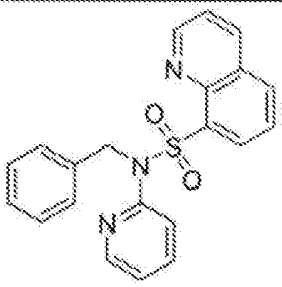
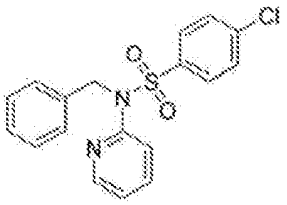
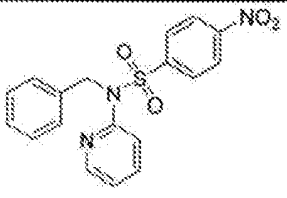
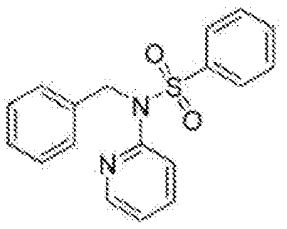
{Tabela 6-25}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 119	Ácido 5-(*N*-Benzil-*N*-(4-metoxifenil)sulfamoil)-2-clorobenzóico		1,33 min (C)	431,9 $(M+H)^+$
Exemplo 120	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-(2-clorofenil)sulfamoil)-4-clorobenzóico		1,43 min (C)	435,8 $(M+H)^+$
Exemplo 121	Ácido 5-(*N*-Benzil-*N*-(2-clorofenil)sulfamoil)-2-clorobenzóico		1,35 min (C)	435,8 $(M+H)^+$
Exemplo 122	Ácido 5-(*N*-Benzil-*N*-(4-clorofenil)sulfamoil)-2-clorobenzóico		1,41 min (C)	435,8 $(M+H)^+$

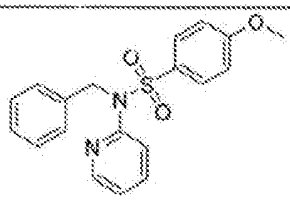
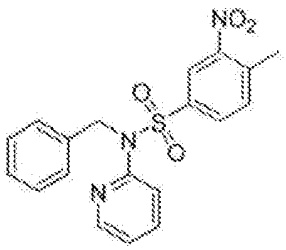
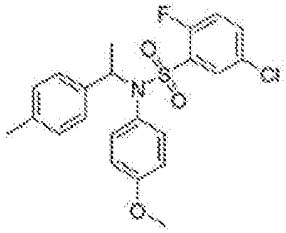
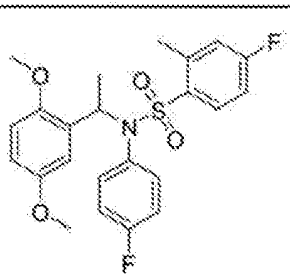
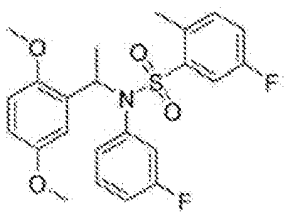
(Tabela 6-26)

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 123	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-(4-fluorofenil)sulfamoil)-4-clorobenzóico		1,40 min (C)	419,9 $(M+H)^+$
Exemplo 124	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-(4-metoxifenil)sulfamoil)-4-clorobenzóico		1,39 min (C)	431,8 $(M+H)^+$
Exemplo 125	Ácido 3-(*N*-(4-CloroBenzil)-*N*-(2-etoxifenil)sulfamoil)benzóico		1,39 min (C)	445,9 $(M+H)^+$
Exemplo 126	Ácido 3-(*N*-Benzil-*N*-fenilsulfamoil)-4-clorobenzóico		1,39 min (C)	401,8 $(M+H)^+$

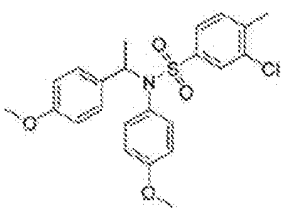
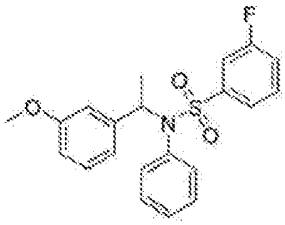
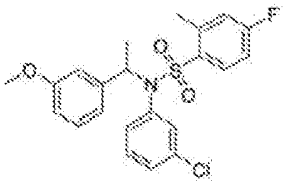
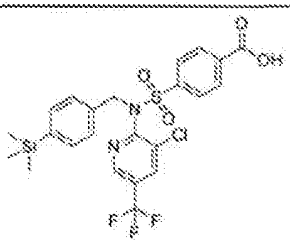
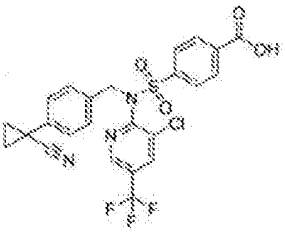
{Tabela 6-27}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 127	*N*-Benzil-2,4,6-trimetil-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida		2,11 min (C)	366,9 $(M+H)^+$
Exemplo 128	*N*-Benzil-*N*-(piridin-2-il)quinoline-8-sulfonamida		1,83 min (C)	375,9 $(M+H)^+$
Exemplo 129	*N*-Benzil-4-cloro-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida		2,00 min (C)	358,9 $(M+H)^+$
Exemplo 130	*N*-Benzil-4-nitro-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida		1,88 min (C)	369,9 $(M+H)^+$
Exemplo 131	*N*-Benzil-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida		1,86 min (C)	324,9 $(M+H)^+$

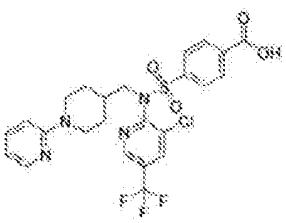
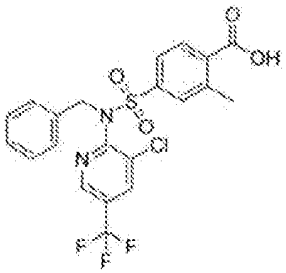
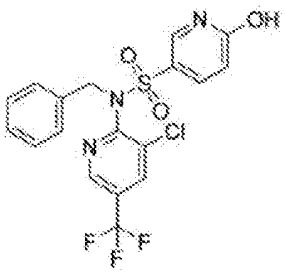
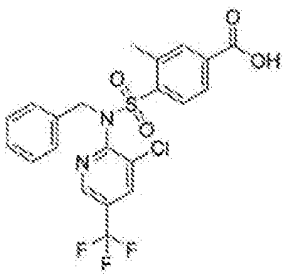
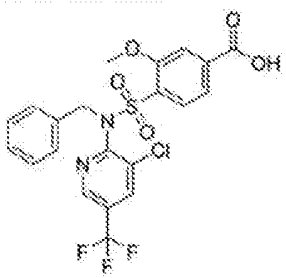
{Tabela 6-28}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 132	*N*-Benzil-4-metoxi-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida		1,87 min (C)	354,9 $(M+H)^+$
Exemplo 133	*N*-Benzil-4-metil-3-nitro-*N*-(piridin-2-il)benzenosulfonamida		1,93 min (C)	383,9 $(M+H)^+$
Exemplo 134	5-Cloro-2-fluoro-*N*-(4-metoxifenil)-*N*-(1-*p*-toliletil)benzenosulfonamida		2,18 min (C)	450,9 $(M+NH_4)^+$
Exemplo 135	*N*-(1-(2,5-Dimetoxifenil)etil)-4-fluoro-*N*-(4-fluorofenil)-2-metilbenzenosulfonamida		2,08 min (C)	464,9 $(M+NH_4)^+$
Exemplo 136	*N*-(1-(2,5-Dimetoxifenil)etil)-5-fluoro-*N*-(3-fluorofenil)-2-metilbenzenosulfonamida		2,09 min (C)	464,9 $(M+NH_4)^+$

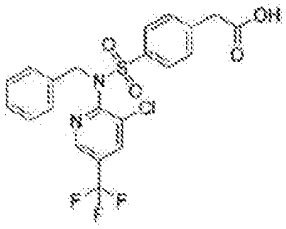
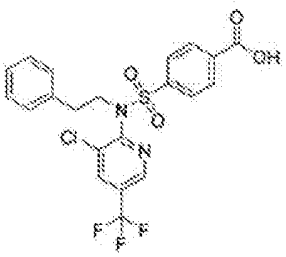
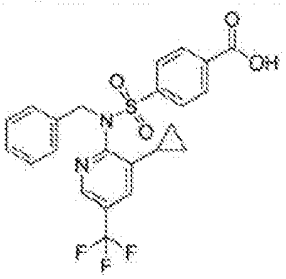
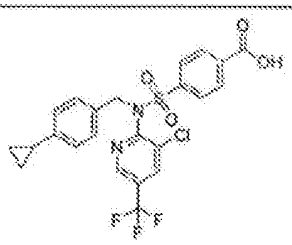
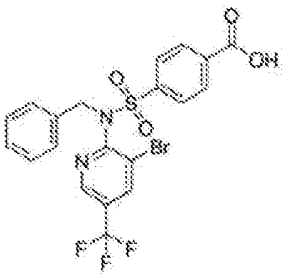
{Tabela 6-29}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 137	3-Cloro-*N*-(4-metoxifenil)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)-4-metilbenzenosulfonamida		2,16 min (C)	462,9 $(M+NH_4)^+$
Exemplo 138	3-Fluoro-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)-*N*-fenilbenzenosulfonamida		2,02 min (C)	402,9 $(M+NH_4)^+$
Exemplo 139	*N*-(3-Clorofenil)-4-fluoro-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)-2-metilbenzenosulfonamida		2,15 min (C)	450,9 $(M+NH_4)^+$
Exemplo 140	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trimetilsilil)Benzil)sulfamoil)benzóico		1,77 min (C)	540,7 $(M-H)^-$
Exemplo 141	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-cianociclopropil)Benzil)sulfamoil)benzóico		1,43 min (C)	533,8 $(M-H)^-$

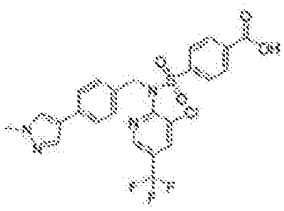
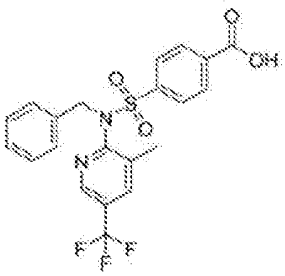
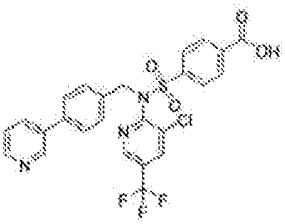
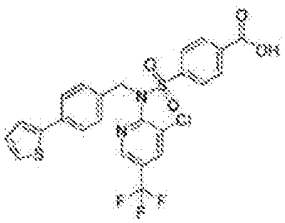
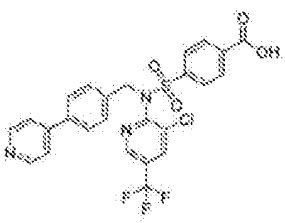
{Tabela 6-30}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 142	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)sulfamoil) benzóico		2,58 min (C)	553,1 $(M-H)^-$
Exemplo 143	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-metilbenzóico		1,44 min (C)	482,9 $(M-H)^-$
Exemplo 144	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-hidroxipiridina-3-sulfonamida		1,70 min (C)	441,9 $(M-H)^-$
Exemplo 145	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metilbenzóico		1,47 min (C)	482,9 $(M-H)^-$
Exemplo 146	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metoxibenzóico		1,44 min (C)	498,9 $(M-H)^-$

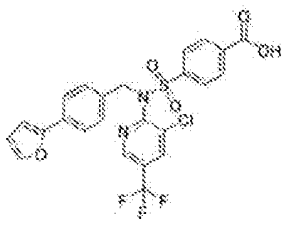
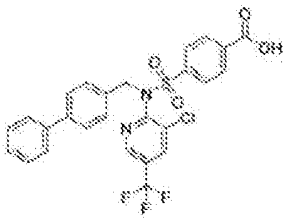
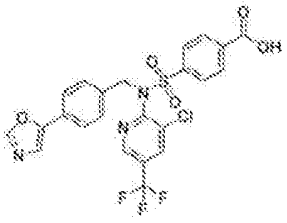
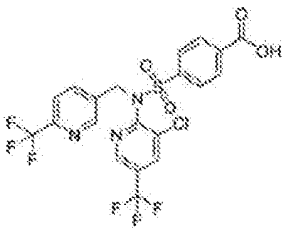
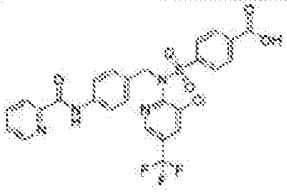
(Tabela 6-31)

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 147	Ácido 2-(4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)fenil)acético		1,45 min (C)	482,9 $(M-H)^-$
Exemplo 148	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-fenetilsulfamoil)benzóico		1,50 min (C)	482,8 $(M-H)^-$
Exemplo 149	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,49 min (C)	474,9 $(M-H)^-$
Exemplo 150	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-ciclopropilBenzil)sulfamoil)benzóico		1,57 min (C)	508,9 $(M-H)^-$
Exemplo 151	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,45 min (C)	512,8 $(M-H)^-$

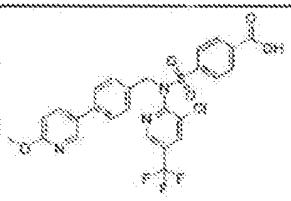
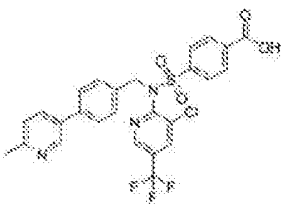
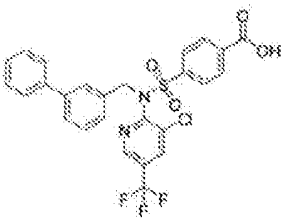
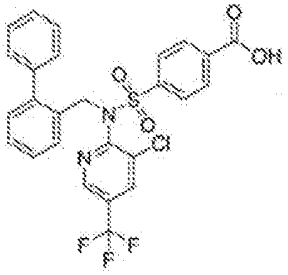
{Tabela 6-32}

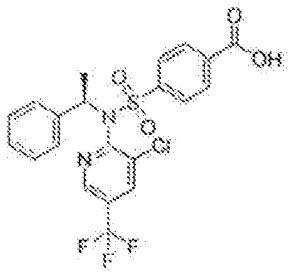
Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 152	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il) Benzil)sulfamoil)benzóico		1,34 min (C)	548,9 $(M-H)^-$
Exemplo 153	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,45 min (C)	448,9 $(M-H)^-$
Exemplo 154	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(piridin-3-il)Benzil)sulfamoil)benzóico		2,38 min (C)	546,1 $(M-H)^-$
Exemplo 155	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(tiofen-2-il)Benzil)sulfamoil)benzóico		2,80 min (C)	551,0 $(M-H)^-$
Exemplo 156	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(piridin-4-il)Benzil)sulfamoil)benzóico		2,35 min (C)	546,1 $(M-H)^-$

{Tabela 6-33}

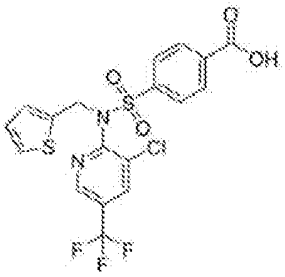
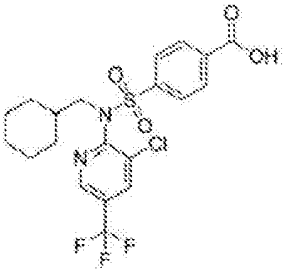
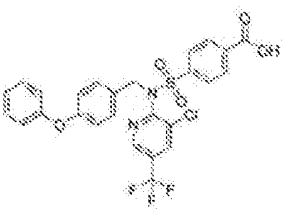
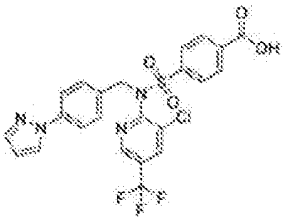
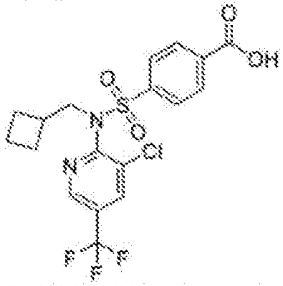
Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 157	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(furan-2-il)Benzil)sulfamoil)benzóico		2,72 min (C)	535,1 $(M-H)^-$
Exemplo 158	Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		2,87 min (C)	545,1 $(M-H)^-$
Exemplo 159	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(oxazol-5-il)Benzil)sulfamoil)benzóico		2,35 min (C)	536,0 $(M-H)^-$
Exemplo 160	Acido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)sulfamoil)benzóico		2,53 min (C)	538,0 $(M-H)^-$
Exemplo 161	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(picolinamido)Benzil)sulfamoil)benzóico		1,43 min (C)	588,9 $(M-H)^-$

(Tabela 6-34)

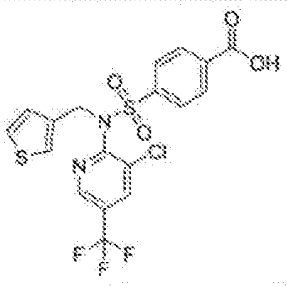
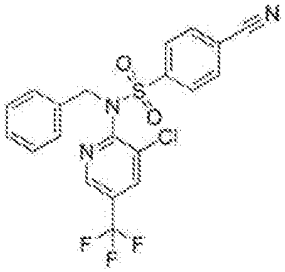
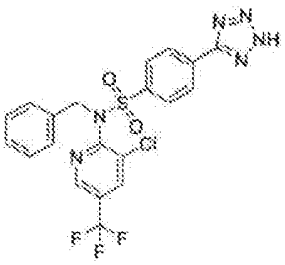
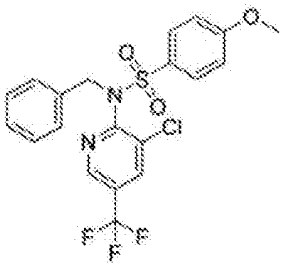
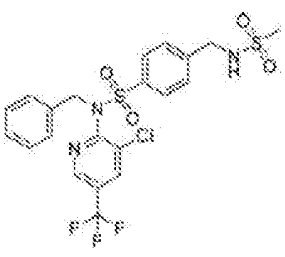
Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 162	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(6-metoxipiridin-3-il)Benzil)sulfamoil)benzóico		1,53 min (C)	575,9 $(M-H)^-$
Exemplo 163	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(6-metilpiridin-3-il)benzil)sulfamoil)benzóico		1,42 min (C)	559,9 $(M-H)^-$
Exemplo 164	Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-3-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,63 min (C)	544,9 $(M-H)^-$
Exemplo 165	Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,60 min (C)	544,9 $(M-H)^-$

Exemplo 166	Ácido (*R*)-4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzóico		1,47 min (C)	482,9 $(M-H)^-$

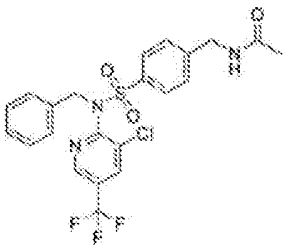
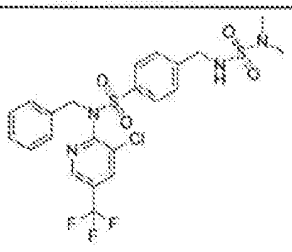
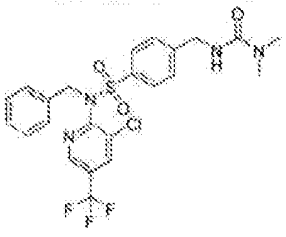
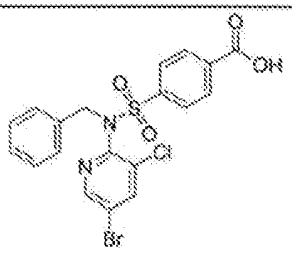
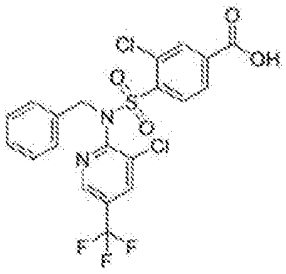
{Tabela 6-35}

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 167	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)sulfamoil)benzóico		1,41 min (C)	474,7 $(M-H)^-$
Exemplo 168	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclohexilmetil)sulfamoil)benzóico		1,60 min (C)	474,9 $(M-H)^-$
Exemplo 169	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-fenoxibenzil)sulfamoil)benzóico		1,64 min (C)	560,8 $(M-H)^-$
Exemplo 170	Ácido 4-(*N*-(4-(1*H*-Pirazol-1-il)Benzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,42 min (C)	534,8 $(M-H)^-$
Exemplo 171	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclobutilmetil)sulfamoil)benzóico		1,48 min (C)	446,9 $(M-H)^-$

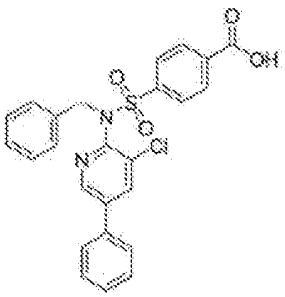
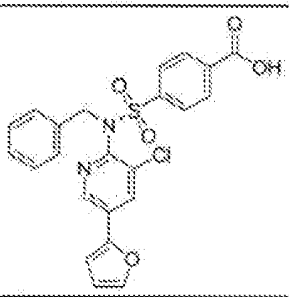
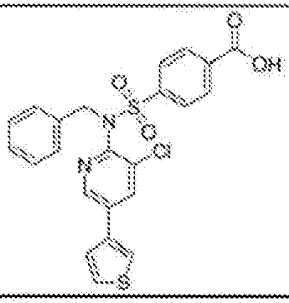
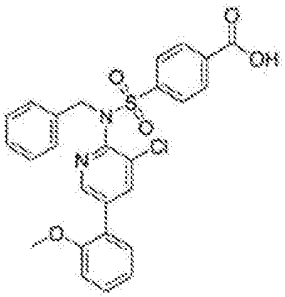
(Tabela 6-36)

Exemplo	**Nome**	**Estrutura**	**Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)**	**MS (ESI): m/z**
Exemplo 172	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(tiofen-3-ilmetil)sulfamoil)benzóico		1,42 min (C)	474,8 $(M-H)^-$
Exemplo 173	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-cianobenzenosulfonamida		2,03 min (C)	451,7 $(M+H)^+$
Exemplo 174	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(2*H*-tetrazol-5-il)benzenosulfonamida		1,50 min (C)	492,9 $(M-H)^-$
Exemplo 175	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-metoxibenzenosulfonamida		2,08 min (C)	456,7 $(M+H)^+$
Exemplo 176	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(metilsulfonamidometil)benzenosulfonamida		1,86 min (C)	531,9 $(M-H)^-$

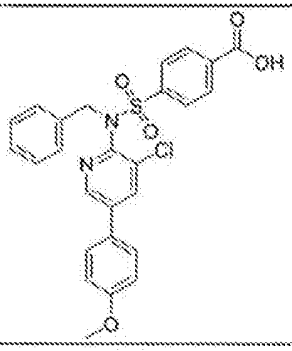
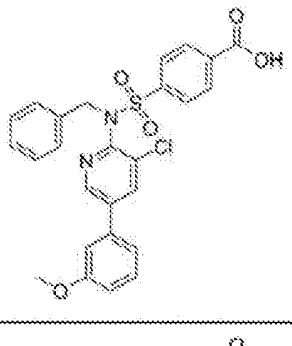
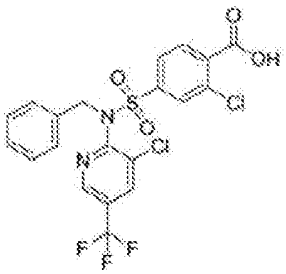
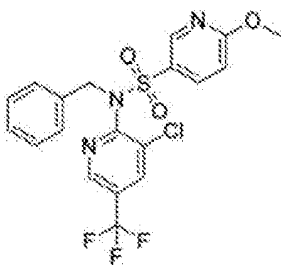
{Tabela 6-37}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 177	*N*-(4-(*N*-Benzil-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)Benzil)acetamida		1,80 min (C)	495,9 $(M-H)^-$
Exemplo 178	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(((*N*,*N*-dimetilsulfamoil)amino)metil)benzenosulfonamida		1,94 min (C)	560,9 $(M-H)^-$
Exemplo 179	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-((3,3-dimetilureido)metil)benzenosulfonamida		1,84 min (C)	524,9 $(M-H)^-$
Exemplo 180	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,41 min (C)	478,8 $(M-H)^-$
Exemplo 181	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-clorobenzóico		1,49 min (C)	502,8 $(M-H)^-$

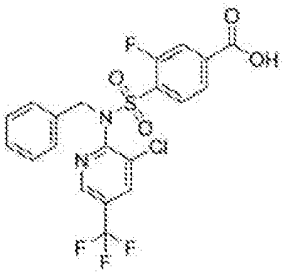
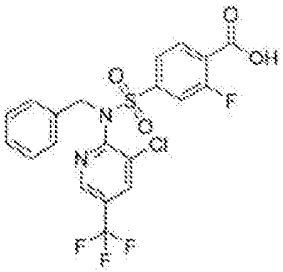
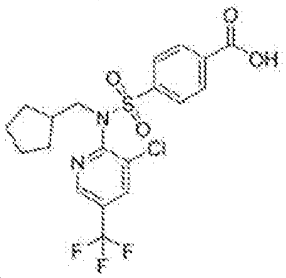
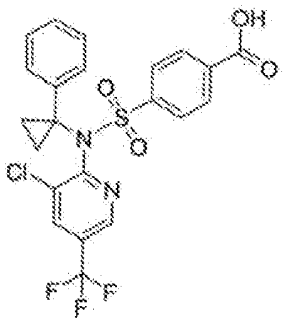
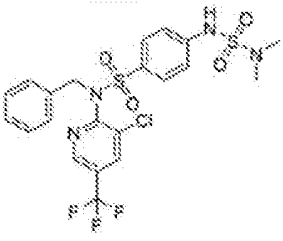
{Tabela 6-38}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 182	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-fenilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,50 min (C)	476,9 $(M-H)^-$
Exemplo 183	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(furan-2-il)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,45 min (C)	466,9 $(M-H)^-$
Exemplo 184	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(tiofen-3-il)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,47 min (C)	482,9 $(M-H)^-$
Exemplo 185	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(2-metoxifenil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,51 min (C)	506,9 $(M-H)^-$

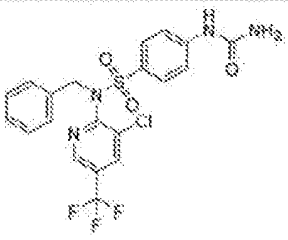
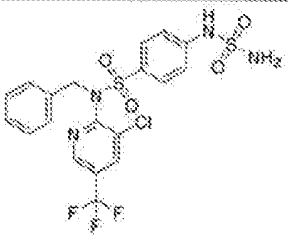
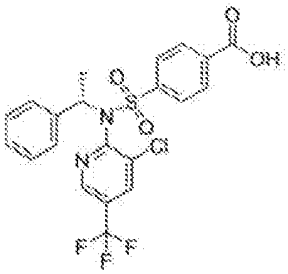
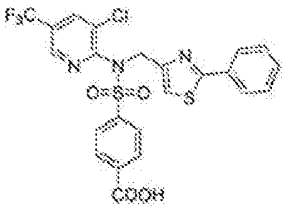
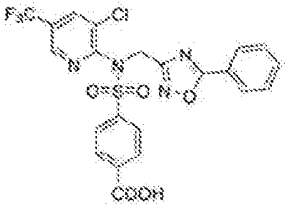
(Tabela 6-39)

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 186	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,50 min (C)	506,9 $(M-H)^-$
Exemplo 187	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(3-metoxifenil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico		1,51 min (C)	506,9 $(M-H)^-$
Exemplo 188	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-cloroben zóico		2,55 min (C)	503,0 $(M-H)^-$
Exemplo 189	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metoxipiridina-3-sulfonamida		2,07 min (C)	457,8 $(M+H)^+$

{Tabela 6-40}

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 190	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-fluorobenzóico		1,47 min (C)	486,9 $(M-H)^-$
Exemplo 191	Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-fluorobenzóico		1,45 min (C)	486,9 $(M-H)^-$
Exemplo 192	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclopentilmetil)sulfamoil)benzóico		1,54 min (C)	460,9 $(M-H)^-$
Exemplo 193	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(1-fenilciclopropil)sulfamoil)benzóico		1,50 min (C)	494,9 $(M-H)^-$
Exemplo 194	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-((*N*,*N*-dimetilsulfamoil)amino)benzenosulfonamida		3,25 min (C)	547,0 $(M-H)^-$

(Tabela 6-41)

Exemplo	Nome	Estrutura	Tempo de Retenção de HPLC (método HPLC)	MS (ESI): m/z
Exemplo 195	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-ureidobenzenosulfonamida		1,76 min (C)	483,0 $(M-H)^-$
Exemplo 196	*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(sulfamoilamino)benzenosulfonamida		1,79 min (C)	518,9 $(M-H)^-$
Exemplo 197	Ácido (*S*)-4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzóico		1,47 min (C)	482,9 $(M-H)^-$
Exemplo 198	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((2-feniltiazol-4-il)metil)sulfamoil)benzóico		1,55 min (C)	551,8 $(M-H)^-$
Exemplo 199	Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)sulfamoil)benzóico		1,49 min (C)	536,8 $(M-H)^-$

Ensaio Funcional de TRPM8 Humano In Vitro

A atividade funcional dos compostos foi determinada pela medição das mudanças na concentração de cálcio intracelular usando um corante fluorescente sensível à Ca^{2+}, Fluo4 (Sondas Moleculares). As mudanças no sinal fluorescente foram monitoradas pela tecnologia de imagem de célula pelo Sistema de Varredura de Droga Funcional de Hamamatsu Photonics (FDSS). Aumentos na concentração intracelular de Ca^{2+} foram prontamente detectados mediante a ativação com mentol.

Manutenção de Célula:

As células HEK293 que expressam estavelmente o TRPM8 humano foram cultivadas em frascos de T175, em um incubador umidificado de CO_2 a 5% para cerca de 80% de confluência. A composição do meio consistia em Meio Eagle Modificado de Dulbecco (alta glicose), 10% soro de bezerro fetal (FCS), 100 unidade/ml Penicillina, 100 microg/ml Estreptomicina e 600 microg/ml Geneticina.

Protocolo do Ensaio:

Dia Um:

1. Colocar em placa as células HEK293-TRPM8 (meio de 40 microL contendo 30.000 células por poço) em placas de 384 poços revestidas com poli-D-lisina (BD FALCON) 24 horas antes do ensaio.

2. Incubar a 37°C em CO_2 a 5% .

Dia Dois:

1. Lavar cada poço com 80 microl do tampão do ensaio (ver abaixo) duas vezes e deixar 20 microl usando lavador de placa, ELx-405 Select CW (BIO-TEK).

2. Adicionar 20 microL do tampão do ensaio contendo 0,5 microM Fluo4-AM (Molecular Probes) e 0,005 % Pluronic F-127 à cada poço.

3. Colocar a placa a temperatura ambiente no escuro por 1 hora.

4. Lavar cada poço com 80 microL do tampão do ensaio (ver abaixo) duas vezes e deixar 20 microL usando lavador de placa, ELx-405 Select CW (BIO-TEK).

5. Adicionar 20 microL das soluções do composto a cada poço e deixar a placa por 5 minutos sob o escuro a temperatura ambiente.

6. Medir a atividade por FDSS como segue:

- Ajustar a placa do ensaio sobre o empilhador de FDSS
- Iniciar a detecção da intensidade da fluorescência
- Após 30 seg, adicionar 20 microL de 90 microM L-(-)-Mentol

Os valores de IC_{50} para os compostos da presente invenção foram determinados a partir de estudos de dose-resposta em 11 pontos. As curvas foram geradas usando a media de poços duplicados para cada ponto de dado.

Finalmente, os valores de IC_{50} são calculados com a curva de dose de melhor ajuste determinada por XLfit (ID Business Solutions Ltd.). Os dados resultantes são exibidos na Tabela 8.

(Tabela 7)

Tampão do Ensaio

Regente	Conc. Final	Volume (mL)
Tampão HEPES, 1M	19,4 mM	20
Probenecid	2,5 mM	10
HBSS, 10x	1×HBSS	100
Água MQ	-	900

Tabela 8

Sumário do ensaio

IC_{50}: ***; <1 microM, **; 1 a10 microM, *; 10 a 30 microM

{Tabela 8-1}

Exemplo	IC50	Exemplo	IC50	Exemplo	IC50
Exemplo 1	***	Exemplo 31	***	Exemplo 61	***
Exemplo 2	*	Exemplo 32	***	Exemplo 62	***
Exemplo 3	*	Exemplo 33	***	Exemplo 63	***
Exemplo 4	*	Exemplo 34	**	Exemplo 64	***
Exemplo 5	***	Exemplo 35	***	Exemplo 65	***
Exemplo 6	*	Exemplo 36	***	Exemplo 66	***
Exemplo 7	*	Exemplo 37	**	Exemplo 67	***
Exemplo 8	**	Exemplo 38	***	Exemplo 68	***
Exemplo 9	***	Exemplo 39	***	Exemplo 69	***
Exemplo 10	***	Exemplo 40	***	Exemplo 70	***
Exemplo 11	***	Exemplo 41	***	Exemplo 71	***
Exemplo 12	***	Exemplo 42	***	Exemplo 72	***
Exemplo 13	***	Exemplo 43	***	Exemplo 73	*
Exemplo 14	**	Exemplo 44	***	Exemplo 74	**
Exemplo 15	***	Exemplo 45	***	Exemplo 75	***
Exemplo 16	***	Exemplo 46	***	Exemplo 76	***
Exemplo 17	***	Exemplo 47	***	Exemplo 77	***
Exemplo	***	Exemplo	***	Exemplo	***

18		48		78	
Exemplo 19	***	Exemplo 49	***	Exemplo 79	***
Exemplo 20	***	Exemplo 50	***	Exemplo 80	**
Exemplo 21	**	Exemplo 51	***	Exemplo 81	**
Exemplo 22	**	Exemplo 52	***	Exemplo 82	**
Exemplo23	***	Exemplo 53	***	Exemplo 83	**
Exemplo 24	***	Exemplo 54	***	Exemplo 84	**
Exemplo 25	***	Exemplo 55	***	Exemplo 85	**
Exemplo 26	***	Exemplo 56	***	Exemplo 86	**
Exemplo 27	***	Exemplo 57	**	Exemplo 87	**
Exemplo 28	***	Exemplo 58	**	Exemplo 88	***
Exemplo 29	**	Exemplo 59	***	Exemplo 89	**
Exemplo 30	***	Exemplo 60	***	Exemplo 90	**

{Tabela 8-2}

Exemplo	IC50	Exemplo	IC50	Exemplo	IC50
Exemplo 91	**	Exemplo 121	**	Exemplo 151	***
Exemplo 92	**	Exemplo 122	**	Exemplo 152	***
Exemplo 93	**	Exemplo 123	*	Exemplo 153	***
Exemplo 94	**	Exemplo 124	**	Exemplo 154	***
Exemplo 95	*	Exemplo 125	**	Exemplo 155	***
Exemplo 96	**	Exemplo 126	*	Exemplo 156	***
Exemplo 97	**	Exemplo 127	**	Exemplo 157	***
Exemplo 98	**	Exemplo 128	**	Exemplo 158	***
Exemplo 99	**	Exemplo 129	**	Exemplo 159	***
Exemplo 100	**	Exemplo 130	**	Exemplo 160	***
Exemplo 101	**	Exemplo 131	**	Exemplo 161	***
Exemplo 102	**	Exemplo 132	**	Exemplo 162	***
Exemplo 103	**	Exemplo 133	**	Exemplo 163	***
Exemplo 104	*	Exemplo 134	**	Exemplo 164	***
Exemplo 105	**	Exemplo 135	**	Exemplo 165	***
Exemplo 106	**	Exemplo 136	**	Exemplo 166	***
Exemplo 107	**	Exemplo 137	*	Exemplo 167	***
Exemplo	**	Exemplo	**	Exemplo	***

108		138		168	
Exemplo 109	**	Exemplo 139	**	Exemplo 169	***
Exemplo 110	**	Exemplo 140	***	Exemplo 170	***
Exemplo 111	**	Exemplo 141	***	Exemplo 171	***
Exemplo 112	*	Exemplo 142	***	Exemplo 172	***
Exemplo 113	**	Exemplo 143	***	Exemplo 173	***
Exemplo 114	*	Exemplo 144	***	Exemplo 174	***
Exemplo 115	**	Exemplo 145	***	Exemplo 175	***
Exemplo 116	*	Exemplo 146	***	Exemplo 176	***
Exemplo 117	*	Exemplo 147	***	Exemplo 177	***
Exemplo 118	**	Exemplo 148	***	Exemplo 178	***
Exemplo 119	*	Exemplo 149	***	Exemplo 179	***
Exemplo 120	**	Exemplo 150	***	Exemplo 180	***

{Tabela 8-3}

Exemplo	IC50
Exemplo 181	***
Exemplo 182	***
Exemplo 183	***
Exemplo 184	***
Exemplo 185	***
Exemplo 186	***
Exemplo 187	***
Exemplo 188	***
Exemplo 189	***
Exemplo 190	***
Exemplo 191	***
Exemplo 192	***
Exemplo 193	***
Exemplo 194	***
Exemplo 195	***
Exemplo 196	***
Exemplo 197	***
Exemplo	***

198	
Exemplo 199	***

Modelo induzido pela lesão de constrição crônica (CCI)-da dor neuropática; alodinia ao frio

Ratos machos de Sprague-Dawley foram abrigados em grupos de dois sob um ciclo de claro/escuro de 12h (luzes ligadas às 07:00) com livre acesso à comida e água *ad libitum*. O CCI foi feito de acordo com o método de Bennett GJ e Xie YK (Pain 1988, 33: 87-107). Os ratos (253-322 g) foram anestesiados com injeção intraperitoneal de pentobarbital de sódio. O nervo ciático comum esquerdo foi exposto no nível do meio da coxa e quatro ligaduras foram amarradas de modo frouxo em torno dela usando o fio de seda 4-0 com cerca de 1 mm de espaço. A operação de Sham foi realizada da mesma maneira exceto pela ligação do nervo ciático. Sete dias após a cirurgia de CCI, a alodinia ao frio foi avaliada usando uma placa fria (LHP-1700CP, TECA, USA) com um controlador de temperatura (Mode13300-0, CAL Controls Inc, USA) como descrito por Tanimoto-Mori S *et al.* (Behav Pharmacol. 2008, 19: 85-90). Os animais foram habituados ao aparelho que consistia em uma caixa acrílica transparente (10×12×12 cm) sobre uma placa de aço inoxidável (15×33 cm). A superfície da placa fria mantida a 10 °C e a temperatura da placa foi monitorada continuamente com uma precisão de 0,1 °C. Para testar, o rato foi colocado sobre a placa fria e a latência de retirada da pata (PWL) foi medida antes e depois da administração do composto, com um valor de corte de 120 seg. Os compostos da invenção ou seus veículos foram administrados peroralmente, subcutaneamente ou intraperitonealmente. As porcentagens da inibição foram calculadas como segue;

{Mat. 1}

$$\text{Inibição (\%)} = \frac{PWL_{droga} - PWL_{veículo}}{PWL_{sham} - PWL_{veículo}} \times 100.$$

Alguns compostos da invenção mostraram atividades potentes neste modelo (>30% de inibição).

Modelo induzido por lesão de constrição crônica (CCI) da dor neuropática; alodinia estática

Ratos machos de Sprague-Dawley foram abrigados em grupos de dois sob um ciclo de claro/escuro de 12h (luzes ligadas a 07:00) com livre acesso à comida

e água *ad libitum*. A CCI foi feita de acordo com o método de Bennett GJ e Xie YK (Pain 1988, 33: 87-107). Os ratos (253-322 g) foram anestesiados com injeção intraperitoneal de pentobarbital de sódio. O nervo ciático comum esquerdo foi exposto no nível do meio da coxa e quatro ligaduras foram amarradas de modo frouxo em torno dela usando um fio de seda 4-0 com cerca de 1 mm de espaço. A operação Sham foi realizada da mesma maneira exceto pela ligação do nervo ciático. A alodínia estática foi avaliada usando pelos de von Frey (VFHs) 14 dias após a cirurgia de CCI como descrito por Field MJ *et al.* (Pain 1999, 83: 303-311). Os animais foram habituados à gaiolas de fundo de rede antes do início de experimento. VFHs em ordem ascendente de força (0,16, 0,4, 0,6, 1, 1,4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 e 26 g) foram aplicados à superfície plantar da pata traseira. Cada VFH foi aplicado à pata ipsilateral por 6 segundos ou até uma resposta de retirada ocorrer. Uma vez que a resposta de retirada tiver acontecido, a pata foi re-testada, começando com o próximo VFH descendente até que nenhuma resposta ocorra. A quantidade mais baixa de força necessária para extrair uma resposta foi registrada como limiar de retirada da pata (PWT). A alodínia estática foi definida como presente se os animais responderam a ou abaixo de VFH de 1,4 gram inócuo. Os compostos da invenção ou seus veículos foram administrados peroralmente, subcutaneamente ou intraperitonealmente. As porcentagens da inibição foram calculadas como segue;

(Mat. 2)

$$\text{Inibição (\%)} = \frac{\log_{10}(PWT_{droga}) - \log_{10}(PWT_{veículo})}{\log_{10}(PWT_{sham}) - \log_{10}(PWT_{veículo})} \times 100.$$

Alguns compostos da invenção mostratam atividades potentes neste modelo (>30% de inibição).

Modelo induzido por oxaliplatina da dor neuropática; alodínia ao frio e mecânica

Camundongos machos C57BL/6 ou ratos de Sprague-Dawley com 6 ou 7 semanas de idade no início do experimento, foram usados. Eles foram abrigados em grupos sob um ciclo de claro/escuro de 12h (luzes ligadas às 07:00) com livre acesso à comida e água *ad libitum*. O estudo foi realizado de acordo com o método de Gauchan, P et al. (Gauchan, P., et al. NeuroSci Lett, 2009, 458, 93-95). A oxaliplatina (Sigma, St. Louis, MO) foi dissolvida em 5% de glicose. A oxaliplatina (3-4 mg/kg) foi injetada intraperitonealmente um ou duas vezes por semana

durante uma ou duas semanas. Para a avaliação da alodínia ao frio, o tempo da lambida ou classificação comportamental para acetona ou PWL e contagem de retirada da pata sobre a placa fria foram medidos. Para o teste de acetona, o animal foi segurado pela mão e uma gota (50 microl) de acetona, formada sobre a agulha de ponta plana de uma seringa, foi gentilmente tocada na superfície plantar da pata traseira. O animal foi imediatamente colocado em uma gaiola acrílica com um piso transparente e os comportamentos foram gravados em vídeo de baixo da gaiola. A medição do tempo gasto na lambida da região plantar durante um período de 60 s foi feita pela reprodução do vídeo. A acetona foi aplicada três vezes a um interval de 10–15min e a media do tempo de lambida foi calculada. Para o teste de placa fria, a alodínia ao frio foi avaliada usando uma placa fria (LHP-1700CP, TECA, USA) com um controlador de temperatura (Mode13300-0, CAL Controls Inc, USA) como descrito por Tanimoto-Mori S *et al.* (Behav Pharmacol. 2008, 19: 85-90). Os animais foram habituados ao aparelho que consistia em uma caixa acrílica transparente (10×12×12 cm) sobre uma placa de aço inoxidável (15×33 cm). A superfície da placa fria mantida a 10 °C e a temperatura da placa foi monitorada continuamente com uma precisão de 0,1 °C. Para testar, o animal foi colocado sobre a placa fria e PWL foi medida antes e depois da administração do composto, com um valor de corte de 180 seg. A alodínia mecânica foi avaliada usando VFHs. Os animais foram habituados à gaiolas de fundo de rede e trama antes do início de experimento. VFHs em ordem ascendente de força (0,16, 0,4, 0,6, 1, 1,4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 e 26 g) foram aplicados à superfície plantar da pata traseira. Uma vez que a resposta de retirada tiver acontecido, a pata foi re-testada, começando com o próximo VFH descendente até que nenhuma resposta ocorra. A quantidade mais baixa de força necessária para extrair uma resposta foi registrada como limiar de retirada da pata (PWT). Para testar, PWT foi medida antes e depois da administração do composto. .Os compostos da invenção ou seus veículos foram administrados peroralmente, subcutaneamente ou intraperitonealmente.

Os compostos da invenção mostratam atividades potentes na alodínia ao frio e mecânica neste modelo.

Todas as publicações, incluindo mas não estão limitados a, patentes emitidas, pedidos de patente, e artigos de jornais, citados neste pedido estão cada aqui incorporados por referência em sua totalidade. Embora a invenção tenha sido descrita acima com referência às modalidades divulgadas, aqueles versados na técnica irão prontamente apreciar que os experimentos específicos detalhados são

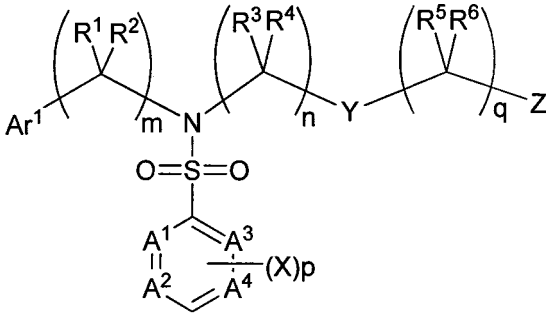
somente ilustrativos da invenção. Deve-se compreender que várias modificações podem ser feitas sem sair do espírito da invenção.

Dessa forma, a invenção é limitada apenas pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto da seguinte fórmula (I) para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição ou desordem mediada pela atividade antagonística do receptor TRPM8

{Quim. 1}



(I)

caracterizado pelo fato de que

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, e R^6 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_4 alquil, hidróxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi C_1-C_4 alquil, e C_3-C_7 cicloalquil; ou alternativamente R^1 e R^2, junto com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 6 membros que pode conter oxigênio e/ou nitrogênio; o referido anel é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alquil, e C_1-C_4 alcóxi; R^3 e R^4, junto com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 6 membros que pode conter oxigênio e/ou nitrogênio; o referido anel é opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alquil, e C_1-C_4 alcóxi; R^5 e R^6, junto com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 6 membros que pode conter oxigênio e/ou nitrogênio; o referido anel é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alquil, e C_1-C_4 alcóxi;

m é 0 ou 1;

n é 0, 1, 2 ou 3;

q é 0, 1, 2 ou 3;

A^1, A^2, A^3 e A^4 são independentemente selecionados a partir do átomo de nitrogênio e átomo de carbono; sendo que o número de nitrogênio é até dois;

Z é H, Ar^2 ou um substituinte representado pela fórmula: $R^7N(R^8)C(=O)$-, em que

R^7 e R^8 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C_1-C_4 alquil, hidróxi, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alquilamino C_1-C_4 alquil, di(C_1-C_4 alquil)amino C_1-C_4 alquil, aril de 5 a 10 membros, aril C_0-C_4 alquil de 5 a 10 membros;

o referido aril pode ser opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidróxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, hidróxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcóxi, C_3-C_8 cicloalquil, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_4 alquiltio, e nitro;

C_3-C_8 cicloalquil, e heterociclil C_1-C_4 alquil de 3 a 8 membros;

o referido heterociclil e alquil podem ter independentemente 1 a 4 substituintes selecionados a partir de C_1-C_4 alquil e halogênio;

ou alternativamente R^7 e R^8 junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 8 membros que pode conter nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que o anel de 4 a 8 membros é opcionalmente substituído com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidróxi, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, amino, oxo, C_1-C_4 alquilamino, e di(C_1-C_4 alquil)amino;

Ar^1 é aril, que pode ser opcionalmente substituído com halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, hidróxi, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquiltio, nitro, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, ciano, hidróxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alquilsulfonil, aminosulfonil, C_1-C_4 alquil C(=O)-, HO(O=)C-, C_1-C_4 alquil-O(O=)C-, $R^9N(R^{10})C(=O)$-, C_1-C_4 alquilsulfonilamino, C_3-C_7 cicloalquil, $R^9C(=O)N(R^{10})$-, $NH_2(HN=)C$-, ou aril C_0-C_4 alquil de 5 a 10 membros; o referido aril pode ser opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidróxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, hidróxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcoxi, C_3-C_7 cicloalquil, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_4 alquiltio, e nitro;

Ar^2 é aril, que pode ser opcionalmente substituído com halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, hidróxi, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquiltio, nitro, C_1-C_4 alquilsilil, di(C_1-C_4 alquil)silil, tri(C_1-C_4 alquil)silil, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, ciano, hidróxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alquilsulfonil, aminosulfonil, C_1-C_4 alquil C(=O)-, HO(O=)C-, C_1-C_4 alquil-O(O=)C-, $R^9N(R^{10})C(=O)$-, C_1-C_4 alquilsulfonilamino, C_3-C_7 cicloalquil, $R^9C(=O)N(R^{10})$-, $NH_2(HN=)C$-, arilóxi de 5 a 10 membros ou aril C_0-C_4 alquil de 5 a 10 membros; os

referidos ariloxi, aril e C_3-C_7 cicloalquil podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidróxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, hidróxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, ciano, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_4 alquiltio, $R^9N(R^{10})C(=O)$- e nitro;

R^9 e R^{10} são independentemente selecionados a partir das definições de R^7 e R^8;

X é independentemente selecionado a partir de $HO(O=)C$-C_0-C_4alquil, hidróxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, hidróxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, ciano, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_4 alquiltio, nitro, alquilsulfonil, aminosulfonil, C_1-C_4 alquil $C(=O)$-, C_1-C_4 alquil-$O(O=)C$-, $R^{11}N(R^{12})C(=O)$-, C_1-C_4 alquilsulfonilamino, C_1-C_4 alquilsulfonilaminoalquil, C_3-C_7 cicloalquil, $R^{11}C(=O)N(R^{12})$-, $R^{11}C(=O)N(R^{12})C_1$-C_4alquil, $R^{11}N(R^{12})SO_2N(R^{13})C_0$-$C_4$alquil, $R^{11}N(R^{12})C(=O)N(R^{13})C_0$-$C_4$alquil, $NH_2(HN=)C$-, C_3-C_7 cicloalquil, heterociclil de 3 a 7 membros, e aril C_0-C_4 alquil de 5 a 10 membros; os referidos heterociclil e alquil podem ter independentemente de 1 a 4 substituintes selecionados a partir de C_1-C_4 alquil e halogênio;

R^{11}, R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados a partir das definições de R^7 e R^8;

p é 1, 2, 3, 4 ou 5; quando p é dois ou maior que dois, X pode ser o mesmo ou diferente;

Y é uma ligação química, átomo de oxigênio, átomo de enxofre, ou átomo de nitrogênio; quando Y é átomo de oxigênio, átomo de enxofre, ou átomo de nitrogênio, o referido substituinte Y pode ter um substituinte independentemente selecionado a partir das definições de R^7 e R^8;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a condição ou desordem é um ou mais dentre doenças ou distúrbios urológicos, de dor e inflamatórios, incluindo dor crônica, dor neuropática incluindo alodinia ao frio e neuropatia diabética, dor de pós-operatório, osteoartrite, dor artrítica reumatóide, dor de câncer, neuralgia, neuropatias, algesia, lesão nervosa, enxaqueca, cefaléia pulsátil e de tensão, isquemia, síndrome do baço irritável, neutodegeneração, fibromialgia, derrame, coceira, distúrbios psiquiátricos incluindo ansiedade e depressão e distúrbios inflamatórios como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica, ou das vias aéreas, isto é, COPD, hipertensão pulmonar, ansiedade,

incluindo outros distúrbios relacionados ao estresse, doenças e distúrbios urológicos como superatividade da bexiga urinária ou bexiga superativa, incontinência urinária, superatividade da bexiga urinária neurogênica ou hiperflexia da bexiga urinária, superatividade da bexiga urinária idiopática ou instabilidade da bexiga urinária, hiperplasia prostática benígna, e sintomas do trato urinário inferior, e combinações dos mesmos.

3. Método para tratamento de uma condição ou distúrbio mediado pela atividade antagonística do receptor TRPM8, em um indivíduo mamífero, incluindo um humano, **caracterizado** pelo fato de compreender a administração a um mamífero em necessidade de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula (I) descrito na reivindicação 1 ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Método, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que a referida condição ou distúrbio é um ou mais dentre doenças ou distúrbios urológicos, de dor e inflamatórios, incluindo dor crônica, dor neutopática incluindo alodinia ao frio e neutopatia diabética, dor de pós-operatório, osteoartrite, dor artrítica reumatóide dor de câncer, neuralgia, neuropatias, algesia, lesão nervosa enxaqueca, cefaléia em salvas e de tensão, isquemia, síndrome do baço irritável, neutodegeneração, fibromialgia, derrame, coceira, distúrbios psiquiátricos incluindo ansiedade e depressão e distúrbios inflamatórios como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica, ou das vias aéreas, isto é, COPD, hipertensão pulmonar, angústia incluindo outros distúrbios relacioados ao estresse, doenças e distúrbios urológicos como a superatividade da bexiga urinária ou bexiga superativa, incontinência urinária, superatividade da bexiga urinária neurogênica ou hiperflexia da bexiga urinária, superatividade da bexiga urinária idiopática ou instabilidade da bexiga urinária, hiperplasia prostática benígna, e sintomas do trato urinário inferior, e combinações dos mesmos.

5. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Z é Ar^2;

Ar^1 é um aril ou grupo heterocíclico de 5 a 7 membros, que pode ser opcionalmente substituído por halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, hidróxi, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquiltio, nitro, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, ciano, hidróxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alquilsulfonil, aminosulfonil, C_1-C_4 alquil C(=O)-, HO(O=)C-, C_1-C_4 alquil-O(O=)C-, $R^9N(R^{10})C(=O)$-, C_1-C_4 alquilsulfonilamino, C_3-C_7 cicloalquil ou $R^9C(=O)N(R^{10})$-;

Ar^2 é aril insaturado, que pode ser opcionalmente substituído com halogênio,

C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquiltio, nitro, C_1-C_4 alquilsilil, di(C_1-C_4 alquil)silil, tri(C_1-C_4 alquil)silil, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, ciano, hidróxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alquilsulfonil, aminosulfonil, C_1-C_4 alquil C(=O)-, HO(O=)C-, C_1-C_4 alquil-O(O=)C-, $R^9N(R^{10})C(=O)$-, C_1-C_4 alquilsulfonilamino, C_3-C_7 cicloalquil, ou $R^9C(=O)N(R^{10})$-, tal C_3-C_7 cicloalquil pode ser opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidróxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, hidróxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, ciano, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_4 alquiltio, $R^9N(R^{10})C(=O)$- e nitro;

quando n é 0 e Y é ligação, q é 1, 2, ou 3;

X é independentemente selecionado a partir de HO(O=)C-C_0-C_4alquil, hidrogênio, hidróxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, hidróxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, ciano, alquilsulfonil, C_1-C_4 alquil C(=O)-, C_1-C_4 alquil-O(O=)C-, $R^{11}N(R^{12})C(=O)$-; o referido alquil pode ter independentemente 1 a 4 substituintes selecionados a partir de C_1-C_4 alquil e halogênio; e

m é 0;

ou um sal aceitável farmaceuticamente do mesmo.

6. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que

Ar^1 é 2-piridinil, que pode ser opcionalmente substituído por halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alcóxi C_1-C_4 alquil ou C_3-C_7 cicloalquil;

m é 0;

n é 0;

Y é ligação química;

R^5 ou R^6 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de hidrogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi C_1-C_4 alquil e C_3-C_7 cicloalquil; ou R^5 e R^6; juntos com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 6 membros que podem conter oxigênio ou nitrogênio; tal anel é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alquil, e C_1-C_4 alcóxi;

q é 1, 2 ou 3;

A^1, A^2, A^3 e A^4 são átomos de carbono;

Z é Ar^2;

Ar^2 é um aril insaturado de 5 a 7 membros, e

quando p é 1, X é HO(O=)C-; quando p é maior que um, um X é HO(O=)C- e o outro X são independnetemente selecionados de HO(O=)C-C_0-C_4alquil, hidrogênio, hidróxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, hidróxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, ciano, alquilsulfonil, C_1-C_4 alquil C(=O)-, C_1-C_4 alquil-O(O=)C-, $R^{11}N(R^{12})C(=O)$-; o referido alquil pode ter independentemente 1 a 4 substituintes independentemente selecionados a partir de C_1-C_4 alquil e halogênio; e

p é 1, 2, 3, 4, ou 5; quando p é maior que um, X pode ser o mesmo ou diferente;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 e 6, **caracterizado** pelo fato de ser selecionado a partir de:

N-Benzil-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)benzenosulfonamida;

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzamida;

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*-metilbenzamida;

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*,N-dimetilbenzamida;

4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-*N*-(2-hidroxietil)benzamida;

Ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-metoxibenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(4-tert-Butilbenzil)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-ciclohexiletil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzó

ico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-metoxibenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-isopropilbenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(4-fluorofenoxi)etil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-clorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-cianobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-Benzil-N-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-Benzil-N-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(2-Cloro-4-fluorobenzil)-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico;

ácido 4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;

ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,4-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2,5-difluorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3,4-diclorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(3-clorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(N-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-N-(4-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(3-fenilpropil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido 4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(2-(trifluorometil)Benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

ácido
4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(3-fluoro-4-metilbenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-metil-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(4-(1-metilciclopropil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluorometil)benzil)-*N*-(3,5-dicloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(4-Cloro-2-(trifluorometil)benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobenzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-*N*-(4-(trifluorometoxi)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)Benzil)-*N*-(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(trimetilsilil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-cianociclopropil)benzil)sulfamoil)benzóico;
ácido
4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)sulfa

moil)benzóico;

ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-metilbenzóico;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-hidroxipiridina-3-sulfonamida;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metilbenzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-metoxibenzóico;

Ácido 2-(4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)fenil)acético;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-fenetilsulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-ciclopropilbenzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)Benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(piridin-3-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(tiofen-2-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(piridin-4-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(furan-2-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóic

o;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(oxazol-5-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(picolinamido)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(6-metoxipiridin-3-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-(6-metilpiridin-3-il)benzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-3-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido (*R*)-4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclohexilmetil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(4-fenoxyBenzil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(4-(1*H*-Pirazol-1-il)benzil)-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclobutilmetil)sulfamoil)benzóico;

Ácido

4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(tiofen-3-ilmetil)sulfamoil)benzóico;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-cianobenzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(2*H*-tetrazol-5-il)benzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-metoxibenzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(metilsulfonamidometil)benzenosulfonamida;

N-(4-(*N*-Benzil-N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)Benzil)acetamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(((*N*,*N*-dimetilsulfamoil)amino)metil)benzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-((3,3-dimetilureido)metil)benzenosulfonamida;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-clorobenzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-fenilpiridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(furan-2-il)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(tiofen-3-il)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(2-metoxifenil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(3-metoxifenil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-clorobenzóico;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-metoxipiridina-3-sulfonamida;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-3-fluorobenzóico;

Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)-2-fluorobenzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclopentilmetil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(1-fenilciclopropil)sulfamoil)benzóico;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)amino)benzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-ureidobenzenosulfonamida;

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(sulfamoilamino)benzenosulfonamida;

Ácido (*S*)-4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(1-feniletil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((2-feniltiazol-4-il)metil)sulfamoil)benzóico;

Ácido 4-(*N*-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-((5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)sulfamoil)benzóico;

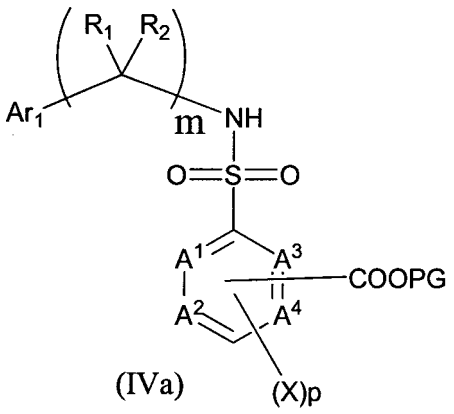
Ácido 4-(*N*-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfamoil)benzóico; e

N-Benzil-*N*-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)benzeno-1-sulfonamida;

ou um sal farmaceuticamante aceitável do mesmo.

8. Composto de fórmula (IVa),

{Quim. 2}



(IVa)

caracterizado pelo fato de que

R^1e R^2 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_4 alquil , hidróxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi C_1-C_4 alquil, e C_3-C_7 cicloalquil; ou alternativamente R^1 e R^2, junto com o átomo ao qual eles são ligados, formam um anel de 3 a 6 membros que pode conter oxigênio e/ou nitrogênio; o referido anel é opcionalmente substituído por 1 a 4 substituintes

independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alquil, e C_1-C_4 alcóxi;

m é 0;

A^1, A^2, A^3 e A^4 são átomos de carbono;

Ar^1 é 2-piridinil; que pode ser opcionalmente substituído por halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, hidróxi, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquiltio, nitro, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, ciano, hidróxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alquilsulfonil, aminosulfonil, C_1-C_4 alquil C(=O)-, HO(O=)C-, C_1-C_4 alquil-O(O=)C-, $R^9N(R^{10})C(=O)$-, C_1-C_4 alquilsulfonilamino, C_3-C_7 cicloalquil, $R^9C(=O)N(R^{10})$-;

R^9 e R^{10} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C_1-C_4 alquil, hidróxi C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alquilamino C_1-C_4 alquil, di(C_1-C_4 alquil)amino C_1-C_4 alquil, aril de 5 a 10 membros, aril C_0-C_4 alquil de 5 a 10 membros;

o referido aril pode ser opcionalmente substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidróxi, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, hidróxi C_1-C_4 alquil, amino C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 haloalcóxi, C_3-C_8 cicloalquil, amino, C_1-C_4 alquilamino, di(C_1-C_4 alquil)amino, C_1-C_4 alquiltio, e nitro;

C_3-C_8 cicloalquil, e heterociclil C_1-C_4 alquil de 3 a 8 membros;

o referido heterociclil e alquil podem ter independentemente 1 a 4 substituintes selecionados a partir de C_1-C_4 alquil e halogênio;

ou alternativamente R^9 e R^{10} junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel de 4 a 8 membros que pode conter nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que o anel de 4 a 8 membros é opcionalmente substituído com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidróxi, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcóxi, C_3-C_7 cicloalquil, amino, oxo, C_1-C_4 alquilamino, e di(C_1-C_4 alquil)amino;

X é independentemente selecionado a partir de halogênio e C_1-C_4 alquil;

COOPG está na posição p contra sulfonilamida;

p é 1, 2, 3, ou 4; quando p é dois ou maior que dois, X pode ser o mesmo ou diferente;

PG é um grupo de proteção;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de compreender o composto ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com

qualquer uma das reivindicações 5, 6 e 7, e um transportador farmaceuticamente aceitável.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada** pelo fato de ainda compreender outro agente farmacologicamente ativo.

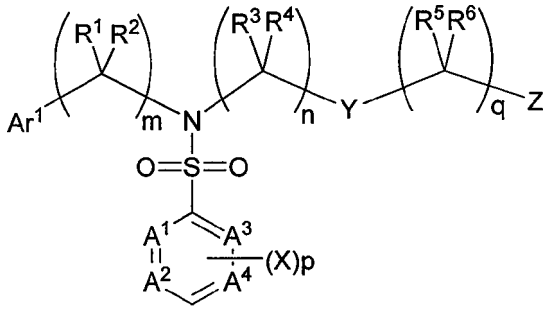
11. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo **caracterizado** pelo fato de ser para uso no tratamento de uma condição ou desordem mediado pela atividade antagonística do receptor TRPM8.

RESUMO

USO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I), MÉTODO PARA TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO ou DISTÚRBIO MEDIADO PELA ATIVIDADE ANTOGONÍSTICA DO RECEPTOR TRPM8, COMPOSTO DE FÓRMULA (I), COMPOSTO DE FÓRMULA (IVA) E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

A presente invenção refere-se a derivados de ácido sulfamoil benzóico de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo os mesmos e seus usos no tratamento de vários distúrbios que são mediados pelo receptor de TRPM8.

{Chem. 14}



(I)