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

(21) **PI0608866-0 A2**

*BRPI0608866A2*

(22) Data de Depósito: 16/02/2006
**(43) Data da Publicação: 02/02/2010**
**(RPI 2039)**

***(51) Int.Cl.:***
**C07D 207/32 (2010.01)**
**C07D 403/12 (2010.01)**

(54) Título: **DERIVADOS DE 1,5-DIARILPIRROL, O RESPECTIVO PREPARO, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO**

(30) Prioridade Unionista: 17/02/2005 FR 05 01660

(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS

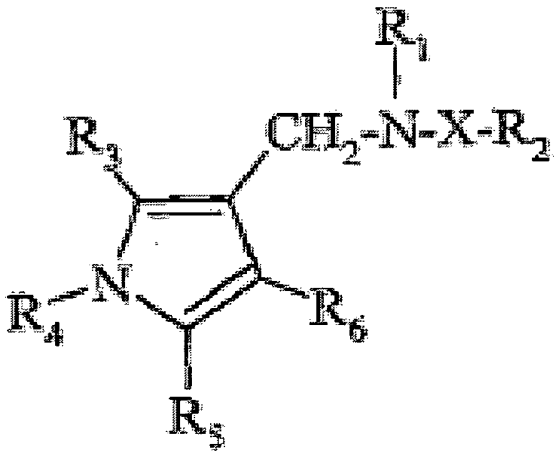
(72) Inventor(es): CHRISTIAN CONGY, FRANCIS BARTH, LAURENTI HORTALA, MURIELLE RINALDI-CARMONA

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT FR2006000356 de 16/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/087476de 24/08/2006

(57) Resumo: DERIVADOS DE 1,5-DIARILPIRROL, O RESPECTIVO PREPARO, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO. A presente invenção refere-se a compostos correspondentes a fórmula (1), na qual: - X representa um grupo: fórmula (II); - $R_1$ e $R_6$ representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila; - $R_2$ representa um radical escolhido dentre ($C_1$-$C_{12}$)alquila; - um radical carbocíclico não aromático em ($C_3$-$C_{12}$); uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquilmetila; uma fenila, uma benzila, uma benzidrila, uma benz-hidrilmetila, uma fenetila, uma benzodioxolila, uma dihidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila; uma metila substituida por uma benzodioxolila, uma dihidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila; uma 1 ,2,3,4-tetra-hidronaftalenila não substituida ou substituida; um radical heterocíclico, uma indolila, uma benzotiazolila não substituida ou substituida; esses radicais sendo não substituidos ou substituidos; - $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquila; $R_4$ e $R_5$ representam uma fenila não substituida ou substituida. Processo de preparo e aplicação em terapêutica.



PI0608866-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE 1,5-DIARILPIRROL, O RESPECTIVO PREPARO E A RESPECTIVA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA".**

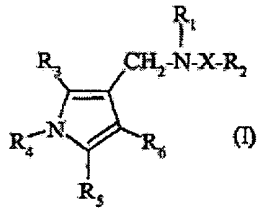
A presente invenção refere-se a derivados de 1,5-diarilpirrol, o respectivo preparo e a respectiva aplicação em terapêutica.

Os derivados de difenilpirazol que apresentam uma afinidade pelos receptores $CB_1$ dos canabinóides foram descritos notadamente nas patentes US 5 624 941, EP 0 576 357, EP 0 656 354 e EP 1 150 961.

O pedido de patente WO 2005/058 249 descreve derivados de diarilpirrol como moduladores dos receptores aos canabinóides e o pedido de patente WO 2002/027 069 descreve derivados de diarilpirrol ativo sobre a obesidade.

Foram descobertos novos derivados 1,5-diaril-3-aminometilpirrol que possuem propriedades antagonistas dos receptores $CB_1$ dos canabinóides.

A presente invenção tem por objeto compostos correspondentes à fórmula:



(I)

na qual:

- X representa um grupo  (II);

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_3$)alquila;

- $R_2$ representa:

* uma ($C_1$-$C_{12}$)alquila não substituída ou substituída por um ou vários substituintes escolhidos independentemente dentre um hidroxila, ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi;

* um radical carbocíclico não aromático em ($C_3$-$C_{12}$) não substituído ou substituído uma ou várias vezes por um ($C_1$-$C_3$)alquila ou ($C_1$-$C_3$)alcóxi;

* uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquilmetila não substituída ou substituída uma ou várias vezes sobre o carbociclo por um ($C_1$-$C_3$)alquila ou um ($C_1$-$C_3$)alcóxi;

* uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um ciano, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um radical di($C_1$-$C_4$)alquilamino, um grupo $S(O)_m$alk, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, ou dentre um radical fenila, pirrol-1-ila, imidazolila, piridila, pirazolila, esses radicais sendo não substituídos ou substituídos uma ou várias vezes por um ($C_1$-$C_4$)alquila;

* uma benzodioxolila, uma di-hidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila;

* uma metila substituída por um benzodioxolila, uma dihidrobenzofuranila, um dihidrobenzodioxinila;

* uma 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por uma ($C_1$-$C_4$)alquila;

* uma benzila não substituída ou substituída sobre a fenila uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou trifluorometóxi, e não substituído em alfa ou substituído em alfa por um radical pirrolila ou fenóxi;

* um benz-hidrila; um benz-hidril metila;

* uma fenetila não substituída ou substituída sobre o fenila por um halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila ou um radical trifluorometila;

* um radical heterocíclico aromático escolhido dentre tienila, furila, pirrolila piridila, pirazolila, oxazolila imidazolila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um ou vários substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi;

* uma metila substituída por um radical heterocíclico escolhido independentemente dentre tienila, furila, pirrolila, piridila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um ou vá-

rios substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila;

* uma indolila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi um grupo $S(O)_m$alk, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquil carbonila, uma fenila;

* uma benzotiazolila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um grupo $S(O)_m$alk, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, uma fenila;

* uma metila substituída por um ou dois ($C_1$-$C_4$)alquila e por um radical fenóxi ou pirrol-1-ila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila ou uma trifluorometila.

- $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquila;

- $R_4$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_m$alk;

- $R_5$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_m$alk;

- $R_6$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_5$)alquila;

- $R_7$ representa um átomo de hidrogênio ou um ($C_1$-$C_3$)alquila;

- m representa 0,1 ou 2;

- alk representa uma ($C_1$-$C_4$)alquila.

Os compostos de fórmula (I) podem comportar um ou vários átomos de carbono assimétricos. Eles podem, portanto, existir sob a forma de enantiômeros ou de diastereoisômeros. Esses enantiômeros, diastereoisô-

meros, assim como suas misturas, aí compreendidas as misturas racêmicas, fazem parte da invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem existir sob a forma de hidratos ou de solvatos, a saber sob a forma de associações ou de combinações com uma ou várias moléculas de água ou com um solvente. Esses hidratos e solvatos fazem também parte da invenção.

Dentre os compostos de fórmula (I), objeto da invenção, distinguem-se os compostos de fórmula (I) nas quais:

- X representa um grupo $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $-SO_2-$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N(R_7)-$;

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_3$)alquila;

- $R_2$ representa:

* uma ($C_1$-$C_7$) alquila;

* uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por um grupo ($C_1$-$C_3$) alquila;

* uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquilmetila não substituída ou substituída uma ou várias vezes sobre o carbociclo por um ($C_1$-$C_3$) alquila;

* uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$) alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um ciano, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um grupo $S(O)_m$alk, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, uma fenila;

* uma benzila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$) alquila, um ($C_1$-$C_4$) alcóxi, um radical trifluorometila;

* uma indolila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um grupo $S(O)_m$alk, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, uma fenila;

- $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquila;

- $R_4$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou

várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$) alquila, um ($C_1$-$C_4$) alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_m$alk;

- $R_5$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$) alquila, um ($C_1$-$C_4$) alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_m$alk;

- $R_6$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_5$)alquila;

- $R_7$ representa um átomo de hidrogênio ou uma ($C_1$-$C_3$)alquila;

- m representa 0,1 ou 2;

- alquila representa uma ($C_1$-$C_4$)alquila.

Por átomo de halogênio, entende-se um átomo de bromo, cloro, flúor ou de iodo.

Por ($C_1$-$C_3$)alquila ou respectivamente ($C_1$-$C_4$)alquila, ($C_1$-$C_5$)alquila, ($C_1$-$C_7$)alquila, ou ($C_1$-$C_{12}$)alquila, entende-se um radical alquila linear ou ramificado de um a três átomos de carbono ou respectivamente de um quatro átomos de carbono, de um a cinco átomos de carbono, de um a sete átomos de carbono, ou de um a doze átomos de carbono, tal como por exemplo, o radical metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, hexila, iso-hexila, heptila, 2-propilbutila, octila, nonila, decila, undecila, dodecila.

Por ($C_1$-$C_4$)alcóxi entende-se um radical alcóxi linear ou ramificado de um a quatro átomos de carbono, tal como o radical metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi.

Por ($C_3$-$C_7$)cicloalquila, entende-se um grupo alquila cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, tal como o grupo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila.

Por um radical carbocíclico não aromático em $C_3$-$C_{12}$ entende-se: um radical monocíclico ou um radical di- ou tricíclico condensado ou pontado; por radical monocíclico, entende-se uma cicloalquila, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, os radicais ciclo-

pentila, ciclohexila e cicloheptila sendo preferidos; por radical di- ou tricíclico condensado ou pontado, entende-se, por exemplo, o biciclo[2,2,1]heptila, o biciclo[2,2,2]octila, o biciclo[3,2,1]octila, adamantila.

Dentre os compostos de fórmula (I), objetos da invenção, distinguem-se:

- os compostos de fórmula (IA) na qual -X- representa um radical -CO- e os substituintes $R_1$ a $R_6$, são tais como definidos pelos compostos de fórmula (I);

- os compostos de fórmula (IB), na qual -X- representa um radical $-SO_2-$ e os substituintes $R_1$ e $R_6$ são tais como definidos pelos compostos de fórmula (I);

- os compostos de fórmula (IC) na qual -X- representa um radical $-CON(R_7)-$ e os substituintes $R_1$ e $R_7$ são tais como definidos para os compostos de (I);

- os compostos de fórmula (ID) na qual -X- representa um radical $-CSN(R_7)-$ e os substituintes $R_1$ a $R_7$ são tais como definidos para os compostos de fórmula (I).

Dentre os compostos de fórmula (I), objetos da invenção, preferem-se os compostos de fórmula (I), na qual:

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio;
- e/ou $R_3$ representa uma metila;
- e/ou $R_4$ e $R_5$ representam cada um independentemente do outro, uma 2,4-diclorofenila e uma 4-clorofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-bromofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-metoxifenila;
- e/ou $R_6$ representa um átomo de hidrogênio;
- $R_2$ e X têm um dos valores definidos para (I);
- e/ou $R_7$ representa um átomo de hidrogênio;

assim como seus hidratos ou seus solvatos.

Preferem-se particularmente os compostos de fórmula (I) na qual:

- X é tal como definido para (I);
- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio;

- $R_3$ representa uma metila;

- $R_4$ e $R_5$ representam cada um independentemente um do outro uma 2,4-diclorofenila e uma 4-clorofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-bromofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-metoxifenila;

- $R_6$ e $R_7$ representam um átomo de hidrogênio;

- $R_2$ representa:

- uma fenetila;

- uma tetrahidronaftila;

- uma benzila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma trifluorometila, um metóxi, um ciano;

- uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma trifluorometila, um metóxi, um ciano, uma fenila;

- uma alquila ramificada em $C_3$-$C_8$;

- uma cicloalquila em $C_6$-$C_7$ não substituída ou substituída por um metila;

- uma hidróxi($C_1$-$C_4$)alquila não substituída ou substituída por um ou vários átomos de flúor;

- uma indol-2-ila;

- um radical heterocíclico escolhido dentre pirazolila ou furila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um ou vários substituintes escolhidos independentemente dentre uma ($C_1$-$C_4$)alquila, uma trifluorometila;

- uma metila substituída por uma ($C_1$-$C_4$)alquila e por uma pirrolila;

- uma metila substituída por uma fenila e por uma pirrolila.

Mais particularmente, preferem-se os compostos de fórmula (I) na qual:

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio;

- $R_3$ representa uma metila;

- $R_4$ representa uma 4-metoxifenila, uma 4-clorofenila, uma 4-

metoxifenila, ou uma 2,4-diclorofenila;

- $R_5$ representa uma 4-clorofenila, uma 4-metoxifenila, ou uma 2,4-diclorofenila;

- $R_6$ representa um átomo de hidrogênio;

- X representa um grupo -CO-, -$SO_2$, -CONH- ou CSNH-;

- $R_2$ representa um grupo escolhido dentre um clorofenila, uma trifluorometilfenila, uma metoxifenila, uma cianofenila, uma 2-fenilfenila, uma trifluorometilbenzila, uma hept-4-ila, uma cicloheptila, uma 3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-2-metilpropila, uma 2,2-dimetil-1(1H-pirrol-1-il)propila, uma indol-2-ila, uma 5-metil-2-trifluorometil fur-3-ila, uma 1-etil-3-tercbutilpirrol-5-ila, uma fenetila, uma 1,2,3,4-tetra-hidronaft-2-ila, uma 1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ila; assim como seus hidratos ou seus solvatos.

Os compostos seguintes são particularmente preferidos:

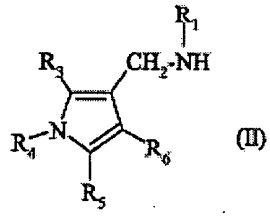
- O N-{[5-(2,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metil}-5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida;

- O N-{[1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metil}-3-cianobenzeno-sulfonamida;

- O N-{[1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metil}-3-metoxibenzeno-sulfonamida.

De acordo com a invenção, podem ser preparados os compostos de fórmula (I), segundo um processo que é caracterizado pelo fato de:

se tratar um composto de fórmula (I):



(II)

na qual $R_1$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ e $R_6$ são tais como definidos para um composto de fórmula (I):

- seja por um ácido ou um derivado funcional desse ácido de fórmula:

HOOC-$R_2$ (III)

na qual $R_2$ é tal como definido para um composto de fórmula (I), quando se

deve preparar um composto de fórmula (I), na qual -X- representa um grupo -CO-;

- seja por um halogeneto de sulfonila de fórmula:

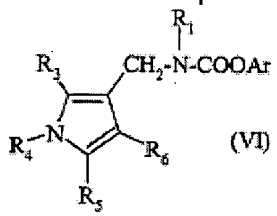
$$Hal\text{-}SO_2\text{-}R_2 \quad (IV)$$

na qual $R_2$ é tal como definido para um composto de fórmula (I) e Hal representa um átomo de halogênio, preferencialmente o cloro, quando se deve preparar composto de fórmula (I) na qual -X- representa um grupo $-SO_2-$;

- seja para um halogenoformiato de fórmula:

$$HalCOOAr \quad (V)$$

na qual Hal representa um átomo de halogênio e Ar representa uma fenila ou uma 4-nitrofenila para se obter um composto intermediário de fórmula:




(VI)

na qual $R_1$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ são tais como definidos para um composto de fórmula (I), que se faz reagir em seguida com uma amina de fórmula:

$$HN(R_7)R_2 \quad (VII)$$

na qual $R_2$ e $R_7$ são tais como definidos para um composto de fórmula (I), quando se deve preparar um composto de fórmula (I), na qual -X- representa um grupo $-CON(R_7)-$;

- seja por um isotiocianato de fórmula $R_2N=C=S$(VIII), quando se deve preparar um composto de fórmula (I) na qual -X- representa um grupo -CSNH-.

Se for o caso, pode-se preparar um composto de fórmula (IC) ou (ID) no qual $R_7$ representa um grupo ($C_1$-$C_4$) alquila por uma reação de alquilação sobre o composto correspondente de fórmula (I), na qual $R_7$ representa um átomo de hidrogênio.

Eventualmente, transforma-se o composto de fórmula (I) em um de seus sais de adição a um ácido.

Quando se trata um composto de fórmula (II) com o próprio ácido de fórmula (III), opera-se em presença de um agente de acoplamento

utilizado em química peptídica, tal como o 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (BOP) ou o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfônio (PyBOP) ou tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, em presença de uma base, tal como a tietilamina, a N,N-diisopropiletilamina ou a 4-dimetilaminopiridina, em um solvente tal como o diclorometano, o dicloroetano, o N-N-dimetilformamida ou o tetrahidrofurano a uma temperatura compreendida entre -10 °C e a temperatura de refluxo do solvente.

Como derivado funcional do ácido (III), pode-se utilizar o cloreto de ácido, o anidrido, um anidrido misto, um éster alquílico em $C_1$-$C_4$, no qual alquila é reta ou ramificada, um éster ativado, por exemplo o éster de p-nitrofenila.

Assim, no processo, de acordo com a invenção, pode-se fazer também reagir o cloreto do ácido obtido por reação do cloreto de tionila ou do cloreto de oxalila sobre o ácido de fórmula (III) com o composto de fórmula (II), em um solvente, tal como um solvente clorado (o diclorometano, o dicloroetano, o clorofórmio, por exemplo), um éter (tetrahidrofurano, dioxano, por exemplo), ou uma amida (N,N-dimetilformamida, por exemplo) sob uma atmosfera inerte, a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente, em presença de uma amina terciária, tal como a tietilamina, a N-metilmorfolina ou a piridina.

Uma variante consiste em preparar o anidrido misto do ácido de fórmula (III) por reação do cloroformiato de etila com o ácido de fórmula (III), em presença de uma base, tal como a tietilamina, e fazê-lo reagir com o composto de fórmula (II), em um solvente tal como o diclorometano, sob uma atmosfera inerte, à temperatura ambiente, em presença de uma base, tal como a tietilamina.

Quando se trata um composto de fórmula (II) com um halogeneto de sulfonila de fórmula (IV), opera-se em presença de uma base, tal como trietilamina ou a diisopropiletilamina, em um solvente, tal como o diclorometano ou o tetrahidrofurano e a uma temperatura compreendida entre a tem-

peratura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente.

Quando se trata um composto de fórmula (II) com um halogenoformiato de fórmula (V), opera-se em presença de uma base, tal como a trietilamina, em um solvente, tal como o diclorometano e a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura ambiente. Depois se faz reagir o composto intermediário de fórmula (VI) assim obtido com uma amina de fórmula (VII), em um solvente, tal como o diclorometano, em presença de uma base, tal como a tietilamina e a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de refluxo do solvente.

De acordo com uma variante do processo, podem-se preparar os compostos de fórmula (I) na qual -X- representa um grupo -CON($R_7$)- no qual $R_7$ = H por reação de um composto de fórmula (II) com um isocianato de fórmula $R_2$-N=C=O(IX), em presença de uma base tal como a tietilamina, em um solvente, tal como o diclorometano e a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente.

De acordo com uma outra variante do processo, podem-se preparar os compostos de fórmula (I), na qual -X- representa um grupo -CON($R_7$)- por reação de um composto de fórmula (II) com um composto de fórmula ClCON($R_7$)$R_2$ (IX) em presença de uma base, tal como a tietilamina, em um solvente, tal como o diclorometano e a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura ambiente.

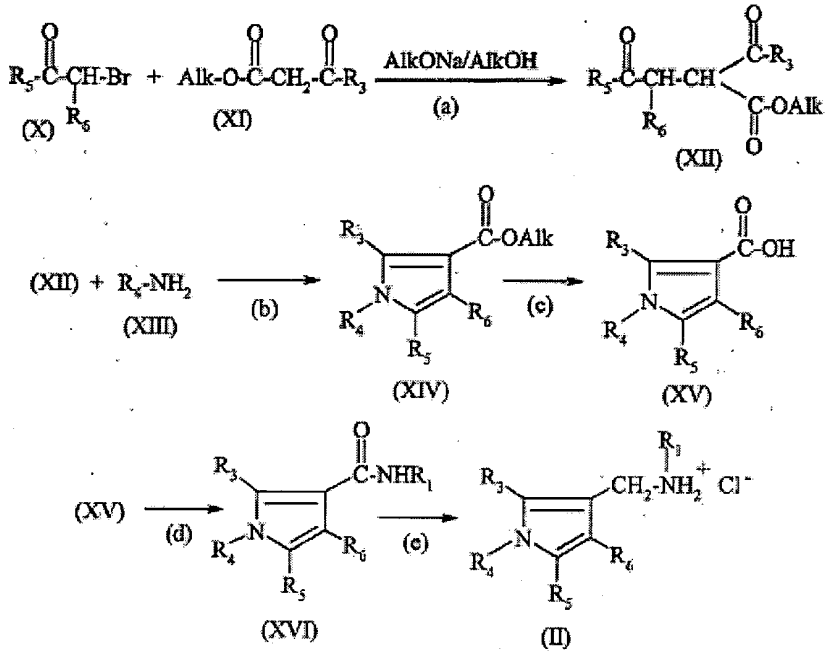
De acordo com uma outra variante do processo, pode-se também preparar um composto de fórmula (I), na qual $R_1$ representa uma ($C_1$-$C_3$)alquila por reação de um composto de fórmula (I) na qual $R_1$ = H com um halogeneto de ($C_1$-$C_3$) alquila, em presença de uma base, tal como o hidreto de sódio, em um solvente, tal como a N,N-dimetilformamida e a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente.

Os compostos de fórmula (I) assim obtidos podem ser posteriormente separados do meio reacional e purificados, segundo os métodos clássicos, por exemplo por cristalização ou cromatografia.

Os compostos de fórmula (II) podem ser preparados segundo o

esquema reacional seguinte:

ESQUEMA 1

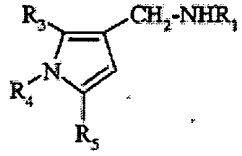


A etapa (a) faz-se em presença de um alcoolato metálico em um álcool, por exemplo, em presença de etanolato de sódio em etanol ou no etanol misturado ao tolueno a 0 °C.

Na etapa (b), a adição de amina de fórmula (XIII) é realizada em um solvente prótico, por exemplo um solvente alcóolico, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a tratamento térmico de refluxo do solvente. O éster obtido, de fórmula (XIV) é hidrolisado em meio básico, na etapa (c); depois na etapa (d), o ácido assim obtido de fórmula (XV) é tratado por uma amina $NH_2R_1$ ou pelo amoníaco gasoso, quando $R_1 = H$, em um solvente polar aprótico, tal como o DMF ou a acetonitrila, em presença de um agente de acoplamento, tal como o CDI (1,1'-carbonil bis(1H-imidazol)), ou a 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) ou o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (BOP) ou o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfônio (PyBOP). Na etapa (e), a redução da função carboxamida do composto de fórmula (XVI) é feita por meio de um agente redutor, tal como o borano ou o hidreto de lítio e de alumínio, em um solvente, tal como o tetrahidrofurano ou o éter iso, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo

do solvente seguido de uma hidrólise ácida.

Os compostos de fórmula (II) na qual $R_6$ e o hidrogênio, são novos e constituem um aspecto posterior da presente invenção. Assim, a presente invenção tem também por objeto os compostos de fórmula (I):

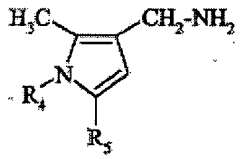


(II bis)

na qual:

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_3$)alquila;
- $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$) cicloalquila;
- $R_4$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_m$alk;
- $R_5$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_m$alk;
- m representa 0,1 ou 2;
- alk representa uma ($C_1$-$C_4$)alquila.

Particularmente a presente invenção é relativa compostos de fórmula:



(II ter)

na qual:

- $R_4$ e $R_5$ representam cada um independentemente um do outro uma 2,4-diclorofenila e uma 4-clorofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-bromofenila ou uma 2,4-diclorofenila e um 4-metoxifenila.

Os compostos de fórmula (III) são conhecidos.

Os compostos de fórmula (IV) estão disponíveis no comércio ou

descritos na literatura, ou podem ser preparados segundo métodos que aí são descritos tais como em J. Org. Chem. USSR, 1970, 6, 2454-2458; J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008; J. Med. Chem., 1977, 20(10), 1235-1239; EP0469984; WO95/18105.

Por exemplo os compostos de fórmula (IV) pode ser preparados por halogenação dos ácidos sulfônicos correspondentes ou de seus sais, por exemplo de seus sais de sódio ou de potássio. A reação é feita em presença de um agente halogenante, tal como o oxicloreto de fósforo, o cloreto de tionila, o tricloreto de fósforo, o tribrometo de fósforo, ou o pentacloreto de fósforo, sem solvente ou em um solvente, tal como o hidro carboneto halogenado ou a N-N-dimetilformamida e a uma temperatura compreendida entre -10°C e 200°C.

Os compostos de fórmula (V), (VII), (VIII) e (IX) são conhecidos ou são preparados segundo métodos conhecidos.

Os EXEMPLOS seguintes descrevem o preparo de certos compostos, conforme a invenção. Esses exemplos não são limitativos e apenas ilustram a presente invenção. Os números dos compostos exemplificados remetem àqueles dados na TABELA I a seguir, que ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns compostos, de acordo com a invenção.

Nos preparos e nos exemplos são utilizadas as seguintes abreviações:

éter: éter dietílico

éter iso: éter diisopropílico

DMSO: dimetilsulfóxido

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetra-hidrofurano

TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio

DCM: diclorometano

AcOEt: acetato de etila

DIPEA: diisopropiletilamina

LAH: hidreto de lítio e de alumínio

DBU: 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno

TFA: ácido trifluoroacético

Éter clorídrico 2N: solução 2N de ácido clorídrico em éter dietílico

F: ponto de fusão

TA: temperatura ambiente

Eb: temperatura de ebulição

CLHP: cromatografia líquida de alto desempenho

Sílica H: sílica-gel 60 H comercializada por Merck (DARMSTAD)

Solução tampão pH = 2: solução de 16,66 g de $KHSO_4$ e 32,32 g de $K_2SO_4$ em 1 litro de água.

Os espectros de ressonância magnética nuclear do próton (RMN $^1H$) são registrados a 200 MHz no DMSO-$d_6$. Os deslocamentos químicos $\delta$ são expressos em partes por milhão (ppm). Para a interpretação dos espectros, são utilizadas as seguintes abreviações: s: singular, d: dobro, t: triplo, q: quádruplo, m: maciço, mt: múltiplo, se: singular alargado, dd: dobro desdobrado.

Os compostos, de acordo com a invenção, são analisados por acoplamento LC/UV/MS (cromatografia líquido/detecção UV/espectrometria de massa). Mede-se o pico molecular ($MH^+$) e o tempo de retenção (tr) em minutos.

<u>Condição A:</u>

Utiliza-se uma coluna Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μm, a 30 °C, vazão 0,4 ml/minuto.

O purificador é composto confor me a seguir:

- solvente A: 0,005% de ácido trifluoroacético (TFA) na água com pH 3,15;

- solvente B: 0,005% de TFA em acetonitrila.

Gradiente:

| Tempo (minutos) | % A | % B |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 10 | 10 | 90 |
| 15 | 10 | 90 |
| 16 | 100 | 0 |
| 20 | 100 | 0 |

A detecção UV é efetuada a $\lambda$ = 210 nM e a detecção de massa em modo de ionização química ESI positivo.

Condição MS 5

Utiliza-se uma coluna XTERRA MS C18 de 2,1 x 30 mm, 3,5 µm, a vazão 1 ml/minuto.

O purificador é composto conforme a seguir:

- solvente A: 0,025% de TFA em água;
- solvente B: 0,025% de TFA em acetonitrila

Gradiente:

| Tempo (min.) | % A | % B |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 2 | 0 | 100 |
| 2,7 | 0 | 100 |
| 2,75 | 100 | 0 |

A detecção UV é efetuada por um detector com barra de diodos entre 210 e 400 nm e a detecção de massa em modo ESI positivo.

Condição MS 2:

Utiliza-se uma coluna XTerra MS C18 de 2,1 x 30 mm; 3,5 µm; a 30 °C, vazão 0,8 ml/minuto.

O purificador é composto conforme a seguir:

- solvente A: 0,025% de ácido trifluoroacético (TFA) em água;
- solvente B: 0,025% de TFA em acetonitrila;

| Gradiente: Tempo (min) | % A | % B |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 2 | 0 | 100 |
| 2,7 | 0 | 100 |
| 2,75 | 100 | 0 |

A detecção UV é feita por um detector com barra de iodo entre 210 e 400 nM e a detecção de massa em modo de ionização química ESI positivo.

PREPAROS

Preparo 1

Cloreto de [1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metanamínio

A) 2-acetil-4-oxo-4-(2,4-dicloro fenil)butirato de etila.

A uma solução de 3,26 ml de acetoacetato de etila em etanol (20 ml) é acrescentado, gota a gota, 0,5 ml de uma solução de etanolato de sódio (21% em EtOH) a 0 °C. A mistura é agitada durante 15 minutos, depois adicionam-se 5,82 g de 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil) etanona previamente solubilizado em 30 ml de uma mistura etanol/tolueno (2/1; v/v). A mistura é agitada durante 4 horas à TA, depois concentrada a seco. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica gel para se obterem 3,8 g de líquido correspondente ao produto esperado.

B) 1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

10 g do composto obtido na etapa A) são solubilizados em 45 ml de etanol anidro em presença de 4,1 g de 4-cloroanilina. A mistura é aquecida ao refluxo do etanol durante 3 dias. Após evaporação do solvente, o produto esperado é cristalizado em uma mistura isopropanol/etanol. Obtêm-se 12,5 g de cristais brancos.

C) ácido 1-(4-cloro fenil)-5-(2,4-dicloro fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

3,7 g do éster obtido na etapa precedente são solubilizados em 180 ml de etanol. 5 g de soda em pastilha, são acrescentados em partes, seguidos de 3 ml de água. A mistura é aquecida ao refluxo durante 24 horas. Após resfriamento, o bruto é concentrado, depois solubilizado em acetato de etila. A fase orgânica é tratada por uma solução saturada de $K_2CO_3$, depois acidificada por uma solução de HCl aquosa a 10%. Após secagem sobre $MgSO_4$, filtragem e concentração, são obtidos 2,9 g do composto esperado sob a forma de um sólido branco.

D) 1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 g de ácido obtido na etapa precedente e 9,7 g de 1,1'-carbonil bis(1H-imidazol) são solubilizados em 250 ml de DMF anidro. A mistura é agitada durante 1 hora à TA, depois se faz borbulhar o amoníaco gasoso na solução durante duas horas e trinta minutos. Após concentração, o bruto é purificado por cromatografia sobre gel de alumina. São obtidos 16,9 g de um sólido branco correspondente ao amido esperado.

LC/MS: $MH^+$ = 379, tr = 9,82 (Condição A).

E) Cloreto de [1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metanomínio

A 0°C, 200 ml de uma solução de 14 g do composto obtido na etapa precedente em THF, são acrescentados, gota a gota a uma suspensão de LAH em 200 ml de THF anidro. Depois, a mistura é levada a 60-70 °C durante 30 minutos. Após resfriamento, são acrescentados 10 ml de água. A solução é filtrada e o filtrado é acidificado ao éter clorídrico. Após concentração e secagem na estufa, são obtidos 9,7 g do composto esperado sob a forma de um sólido branco.

RMN(1H): 2,1 ppm: s: 3H; 3,9 ppm: s: 2H; 6,55 ppm: s: 1H; 7,05-7,55 ppm: m: 7H; 8,35 ppm: s: 3H.

LC/MS: $MH^+$ = 364, tr = 9,04 (Condição A).

Preparo 2.

Cloreto de [1-(2,4-dicloro fenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metanamínio. $MH^+$ = 364, tr = 7,23 (Condição A).

Preparo 3.

Cloridrato de [1-(4-metoxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metanamínio.

Esses compostos são obtidos em utilização de um modo de operacional semelhante ao descrito no preparo 1.

Pode-se também utilizar o modo operacional apresentado a seguir.

Preparo 4.

Cloridrato de 1-(2,4-dicloro fenil)-5- (4-cloro fenil) -2-metil -1H-pirrol -3-il] metanamínio.

Esse composto é preparado do seguinte modo operacional descrito acima para as etapas A, B, C e D. A última etapa é realizada conforme a seguir:

uma solução de 6,5 g de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida em 20 ml de THF é levada ao refluxo, depois são acrescentados, gota a gota, 5,3 ml de complexo de boro-hidreto-dimetil - sulfeto e mantêm-se o aquecimento ao refluxo durante 48 horas. Resfria-se o meio reacional à temperatura ambiente e são acrescentados 50 ml do metanol, gota a gota. O meio reacional é evaporado a seco, depois são acrescentados gota a gota 34 ml de uma solução de éter clorídrico (1N) e deixa-se durante 30 minutos sob agitação à temperatura ambiente. O composto obtido é filtrado e lavado com éter. São obtidos 4,4 g do composto esperado.

EXEMPLO 1: Composto N° 1

N-((5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il)-4-(trifluorometil)-benzamida.

Solubiliza-se 0,9 g do composto do preparo 1 em 28 ml de DCM, em presença de 0,94 ml de trietilamina. É acrescentado 0,51 ml de cloreto de ácido 4-trifluorometilbenzóico e deixa-se durante 24 horas sob agitação à TA. Evapora-se a seco, depois se purifica por cromatografia para ser obtido 0,6 g do composto esperado sob a forma sólida.

EXEMPLO 2: Composto N° 5

3-cloro-N-((1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il)metil)benzeno-sulfonamida.

Solubiliza-se 0,9 g do composto do preparo 2 em 20 ml de DCM, em presença de 0,74 ml de trietilamina; é acrescentado 0,58 mg de 3-clorobenzenossulfonila e deixa-se durante 20 horas sob agitação à TA. Derrama-se o meio reacional no pentano. O composto esperado se precipita.

EXEMPLO 3: Composto N° 8

N-((1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il)metil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)uréia.

Solubiliza-se 0,9 g do composto da preparação 2 em 40 ml de DCM, em presença de 0,51 ml de trietilamina; são acrescentados 0,42 ml de isocianato de 3-trifluorometilbenzeno deixa-se sob agitação à temperatura ambiente durante 20 horas. Purifica-se por cromatografia para ser obtido 0,9 g do composto esperado sob a forma sólida.

EXEMPLO 4:

Certos compostos de fórmula (IA), na qual -X- = -CO- são preparados por química combinatória, segundo o processo descrito a seguir:

são dissolvidos os ácidos carboxílicos de fórmula (III) no DMF à concentração de 0,25 M em presença de 3 equivalentes de DIPEA. Em cada poço de 2 ml, são colocados 120 µl dessas soluções e são acrescentados 120 ml de uma solução de TBTU no DMF à concentração de 0,25 M. São acrescentados, em cada poço 300 µl de uma solução, contendo a metilamina de fórmula (II) no DMF à concentração de 0,1 M e 3 equivalentes de DIPEA. Agitam-se as placas à TA, durante 16 horas, depois se evapora. Dissolvem-se os produtos formados em cada poço por 500 µl de AcOEt, depois são acrescentados 400 µl de $Na_2CO_3$ 0,1 M e agitam-se as placas. Após decantação, afastam-se 430 µl de fase aquosa, depois são acrescentados 300 µl de NaCl a 5% e agitam-se as placas. Em seguida, afastam-se 350 µl de fase aquosa, retiram-se 20 µl para análise por LC/UV/MS e evapora-se o resto sob vácuo para se obter o composto esperado.

EXEMPLO 5:

Certos compostos de fórmula (IB) na qual -X- = $SO_2$- são preparados por química combinatória, segundo o processo descrito a seguir:

dissolvem-se os compostos de fórmula (II) no DMF à concentração de 0,1 M em presença de 3 equivalentes de DIPEA. Em cada poço de 2 ml, colocam-se 300 µl dessas soluções e são acrescentados 120 µl de uma solução contendo cloreto de sulfonila de fórmula (IV) correspondente no THF à concentração de 0,25 M. As placas são agitadas à TA durante 16 horas,

depois são evaporadas. São dissolvidos os produtos formados em cada poço por acréscimo de 500 µl de AcOEt, são acrescentados 400 µl de $Na_2CO_3$ 0,1 M e as placas são agitadas. Após decantação, afastam-se 430 ml da fase aquosa, são acrescentados 300 µl de NaCl a 5% e agitam-se as placas. Após decantação, são afastados 350 µl de fase aquosa, retiram-se 20 µl para análise por LC/UV/MS e evapora-se o resto sob vácuo para se obter o composto esperado.

EXEMPLO 6:

Certos compostos de fórmula (IC) na qual -X- = CONH- são preparados por química combinatória, segundo o processo descrito a seguir:

dissolvem-se os compostos de fórmula (II) no DMF à concentração de 0,1 M em presença de 3 equivalentes de DIPEA. Em cada poço de 2 ml, colocam-se 300 µl dessas soluções e são acrescentados 120 µl de uma solução contendo o composto isocianato de fórmula (IX) correspondente no THF à concentração de 0,25 M. As placas são agitadas à TA durante 16 horas. São dissolvidos os produtos formados em cada poço por acréscimo de 500 µl de AcOEt, são acrescentados 400 µl de $Na_2CO_3$ 0,1 M e as placas são agitadas. Após decantação, afastam-se 430 ml de fase aquosa, são acrescentados 300 µl de NaCl a 5% e agitam-se as placas. Após decantação, são afastados 350 µl de fase aquosa, retiram-se 20 µl para análise por LC/UV/MS e evapora-se o resto sob vácuo para se obter o composto esperado.

EXEMPLO 7:

Certos compostos de fórmula (ID) na qual -X- = CSNH- são preparados por química combinatória, segundo o processo descrito a seguir:

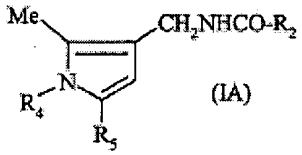
dissolvem-se os compostos de fórmula (II) no DMF à concentração de 0,1 M em presença de 3 equivalentes de DIPEA. Em cada poço de 2 ml, colocam-se 300 µl dessas soluções e são acrescentados 120 µl de uma solução contendo o composto isotiocianato de fórmula (VIII) correspondente no THF à concentração de 0,25 M. As placas são agitadas à TA durante 16 horas. São dissolvidos os produtos formados em cada poço por acréscimo de 500 µl de AcOEt, são acrescentados 400 µl de $Na_2CO_3$ 0,1 M e as placas

são agitadas. Após decantação, afastam-se 430 ml de fase aquosa, são acrescentados 300 µl de NaCl a 5% e agitam-se as placas. Após decantação, são afastados 350 µl de fase aquosa, retiram-se 20 µl para análise por LC/UV/MS e evapora-se o resto sob vácuo para se obter o composto esperado.

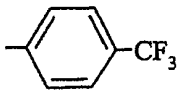
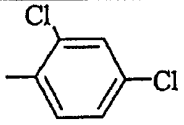
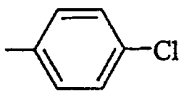
Procedendo-se de acordo com os exemplos acima, são preparados os compostos segundo a invenção de fórmula IA, IB, IC, ID, reunidos nas tabelas I, II, III e IV a seguir.

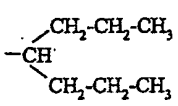
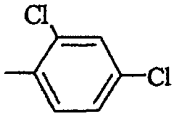
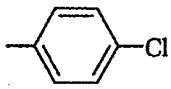
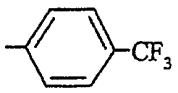
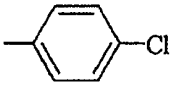
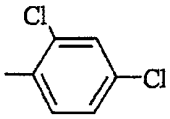
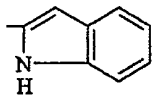
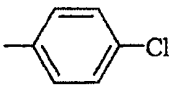
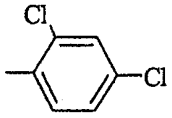
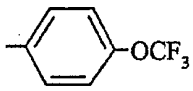
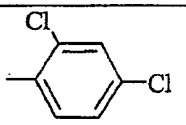
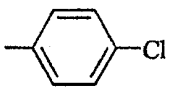
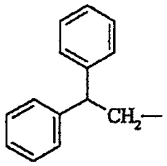
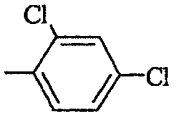
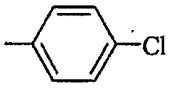
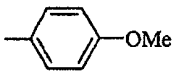
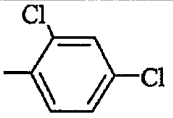
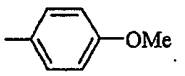
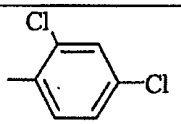
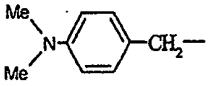
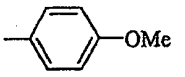
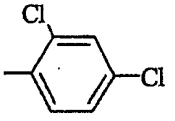
Nessas tabelas Me, Et, Pr, iP, tBu representam respectivamente os grupos metila, etila, propila, isopropila, e terc-butila.

Tabela I

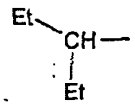
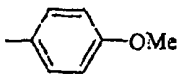
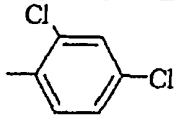
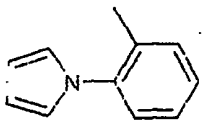
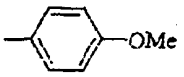
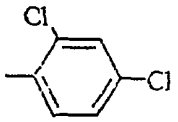
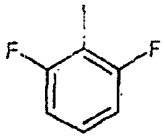
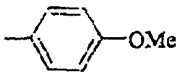
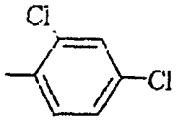
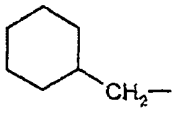
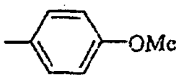
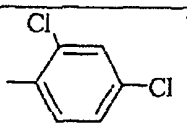
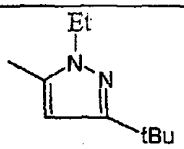
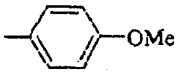
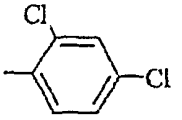
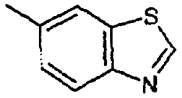
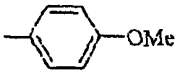
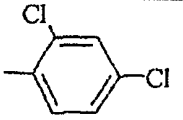
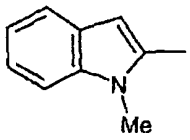
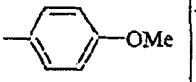
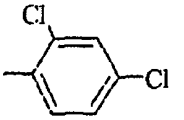
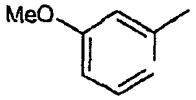
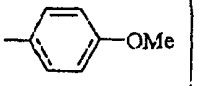
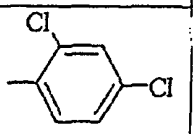
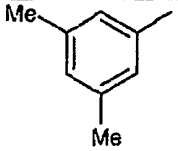
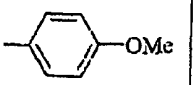
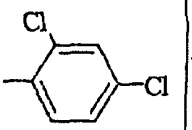
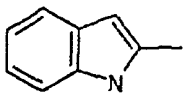
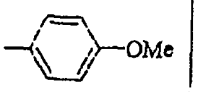
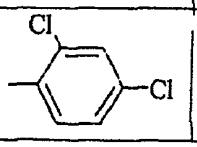


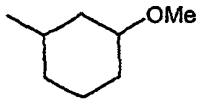
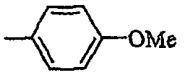
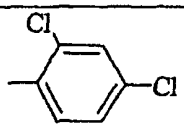
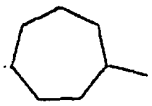
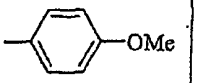
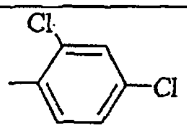
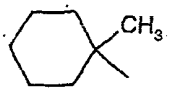
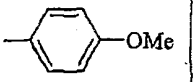
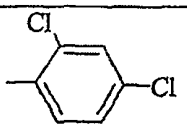
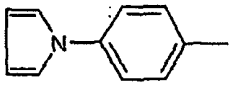
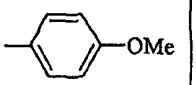
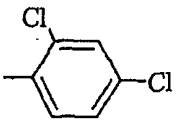
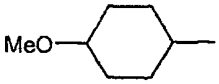
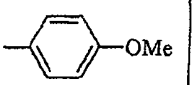
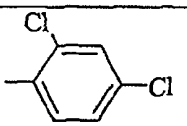
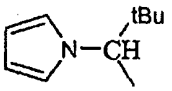
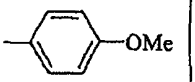
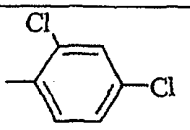
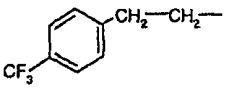
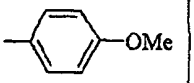
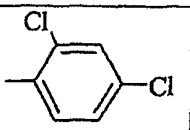
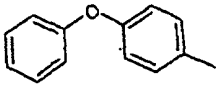
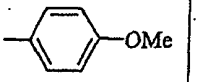
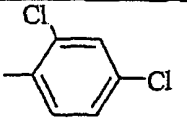
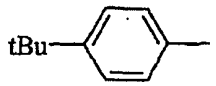
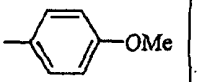
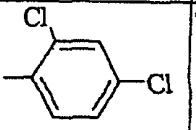
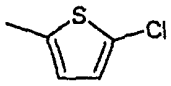
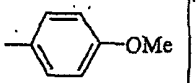
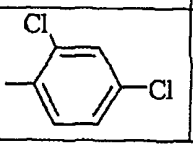

(IA)

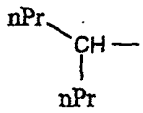
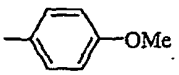
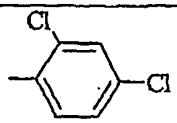
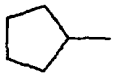
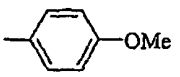
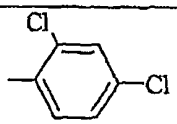
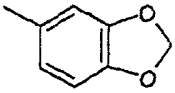
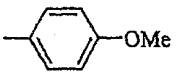
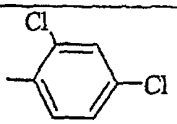
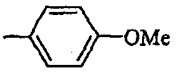
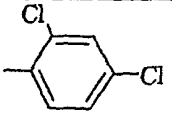
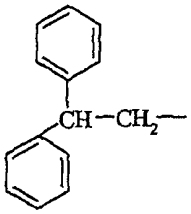
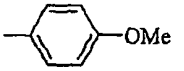
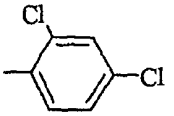
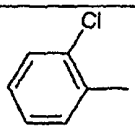
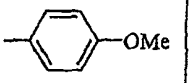
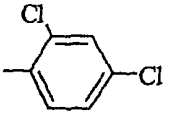
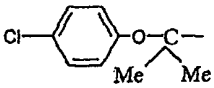
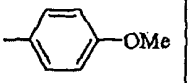
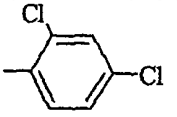
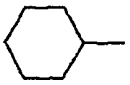
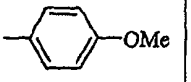
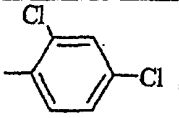
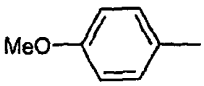
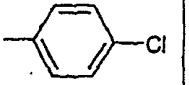
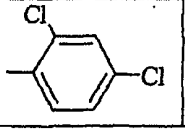
| Compostos N° | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  |  |  | F = 75°C<br>$MH^+$ = 537<br>tr = 12,05<br>A |

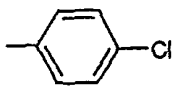
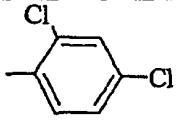
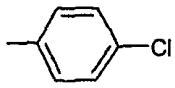
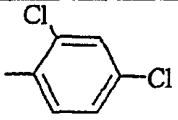
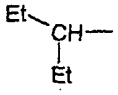
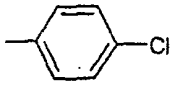
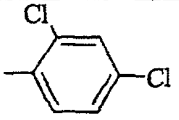
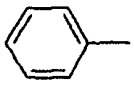
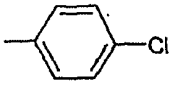
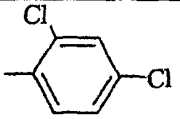
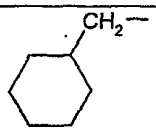
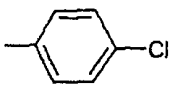
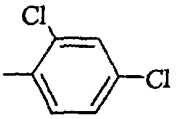
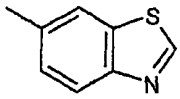
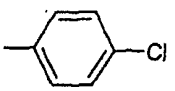
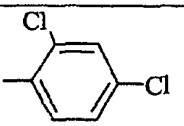
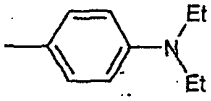
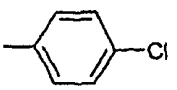
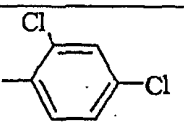
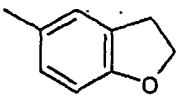
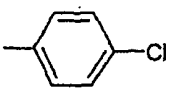
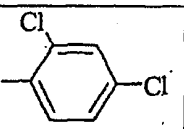
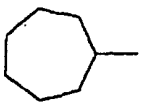
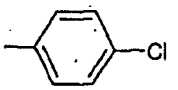
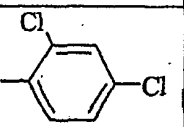
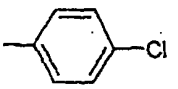
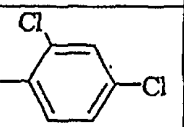
| Composto Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 2 |  |  |  | F = 155°C<br>$MH^+$ = 491<br>tr = 12,32<br>A |
| 3 |  |  |  | F = 75°C<br>$MH^+$ = 537<br>tr = 12,05<br>A |
| 4 * |  |  |  | F = 105°C<br>$MH^+$ = 508<br>tr = 11,38<br>A |
| 9 |  |  |  | $MH^+$ = 553<br>tr = 2,11<br>MS 2 |
| 10 |  |  |  | $MH^+$ = 573<br>tr = 2,12<br>MS 2 |
| 11 | iPr— |  |  | $MH^+$ = 431<br>tr = 2,27<br>MS 5 |
| 12 | tBu— |  |  | $MH^+$ = 445<br>tr = 2,29<br>MS 5 |
| 13 |  |  |  | $MH^+$ = 522<br>tr = 2,01<br>MS 5 |

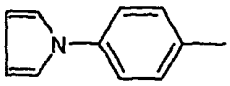
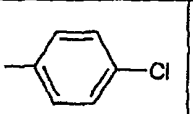
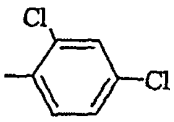
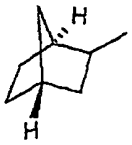
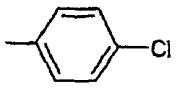
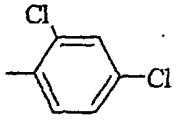
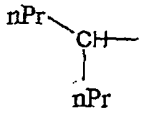
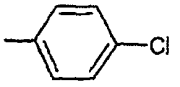
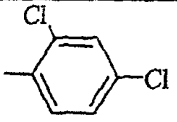
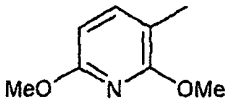
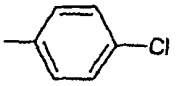
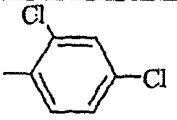
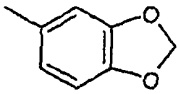
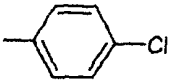
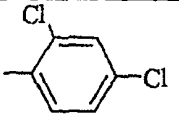
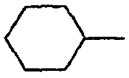
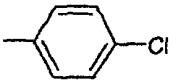
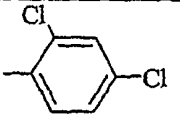
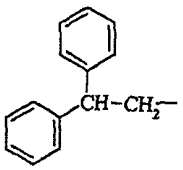
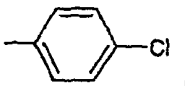
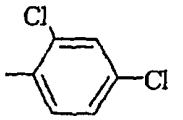
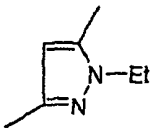
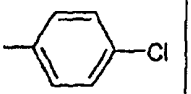
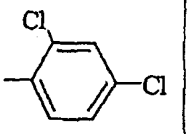
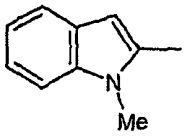
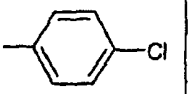
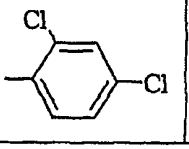
* os compostos numerados de 5 a 8 são descritos nas tabelas II e III a seguir.

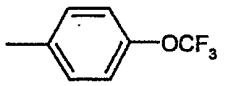
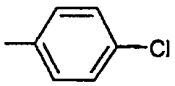
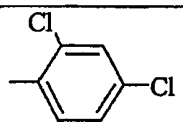
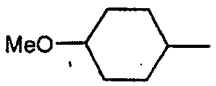
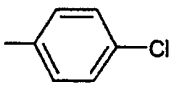
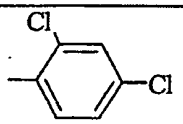
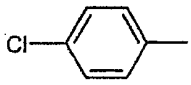
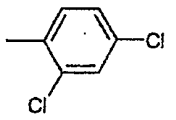
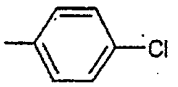
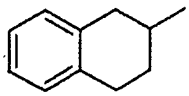
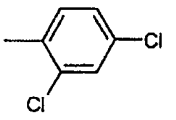
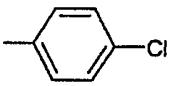
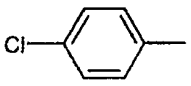
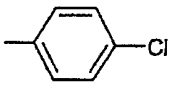
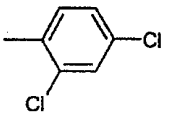
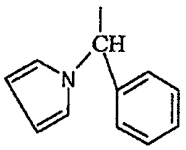
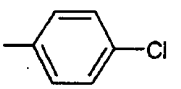
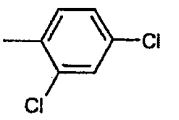
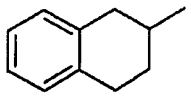
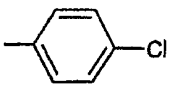
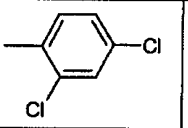
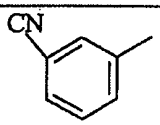
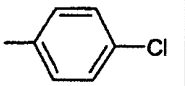
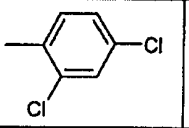
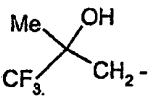
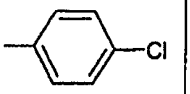
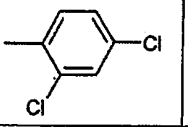
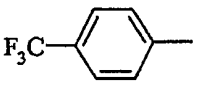
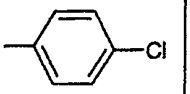
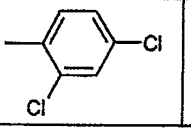
| Composto Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 14 |  |  |  | $MH^+ = 459$<br>tr = 2,34<br>MS 5 |
| 15 |  |  |  | $MH^+ = 530$<br>tr = 2,41<br>MS 5 |
| 16 |  |  |  | $MH^+ = 501$<br>tr = 2,32<br>MS 5 |
| 17 |  |  |  | $MH^+ = 485$<br>tr = 2,42<br>MS 5 |
| 18 |  |  |  | $MH^+ = 539$<br>tr = 2,5<br>MS 5 |
| 19 |  |  |  | $MH^+ = 522$<br>tr = 2,29<br>MS 5 |
| 20 |  |  |  | $MH^+ = 518$<br>tr = 2,47<br>MS 5 |
| 21 |  |  |  | $MH^+ = 495$<br>tr = 2,33<br>MS 5 |
| 22 |  |  |  | $MH^+ = 493$<br>tr = 2,46<br>MS 5 |
| 23 |  |  |  | $MH^+ = 504$<br>tr = 2,4<br>MS 5 |

| Composto Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 24 |  |  |  | $MH^+ = 501$<br>tr = 2,31<br>MS 5 |
| 25 |  |  |  | $MH^+ = 485$<br>tr = 2,42<br>MS 5 |
| 26 |  |  |  | $MH^+ = 485$<br>tr = 2,43<br>MS 5 |
| 27 |  |  |  | $MH^+ = 530$<br>tr = 2,42<br>MS 5 |
| 28 |  |  |  | $MH^+ = 501$<br>tr = 2,3<br>MS 5 |
| 29 |  |  |  | $MH^+ = 524$<br>tr = 2,47<br>MS 5 |
| 30 |  |  |  | $MH^+ = 561$<br>tr = 2,44<br>MS 5 |
| 31 |  |  |  | $MH^+ = 557$<br>tr = 2,5<br>MS 5 |
| 32 |  |  |  | $MH^+ = 521$<br>tr = 2,49<br>MS 5 |
| 33 |  |  |  | $MH^+ = 505$<br>tr = 2,42<br>MS 5 |

| Compostos N° | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 34 |  |  |  | $MH^+ = 487$ tr = 2,45 MS 5 |
| 35 |  |  |  | $MH^+ = 457$ tr = 2,33 MS 5 |
| 36 |  |  |  | $MH^+ = 509$ tr = 2,35 MS 5 |
| 37 |  |  |  | $MH^+ = 445$ tr = 2,31 MS 5 |
| 38 |  |  |  | $MH^+ = 569$ tr = 2,45 MS 5 |
| 39 |  |  |  | $MH^+ = 499$ tr = 2,34 MS 5 |
| 40 |  |  |  | $MH^+ = 557$ tr = 2,55 MS 5 |
| 41 |  |  |  | $MH^+ = 471$ tr = 2,4 MS 5 |
| 42 |  |  |  | $MH^+ = 499$ tr = 7,84 MS 2 |

| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 43 | iPr— |  |  | $MH^+ = 435$ tr = 7,53 MS 2 |
| 44 | tBu— |  |  | $MH^+ = 449$ tr = 1,95 MS 2 |
| 45 |  |  |  | $MH^+ = 463$ tr = 2,05 MS 2 |
| 46 |  |  |  | $MH^+ = 469$ tr = 7,88 MS 2 |
| 47 |  |  |  | $MH^+ = 489$ tr = 2,13 MS 2 |
| 48 |  |  |  | $MH^+ = 526$ tr = 7,66 MS 2 |
| 49 |  |  |  | $MH^+ = 540$ tr = 1,89 MS 2 |
| 50 |  |  |  | $MH^+ = 511$ tr = 7,85 MS 2 |
| 51 |  |  |  | $MH^+ = 489$ tr = 8,41 MS 2 |
| 52 |  |  |  | $MH^+ = 489$ tr = 2,14 MS 2 |

| Compostos N° | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracteização |
|---|---|---|---|---|
| 53 |  |  |  | $MH^+ = 534$<br>tr = 8,27<br>MS 2 |
| 54 |  |  |  | $MH^+ = 487$<br>tr = 2,11<br>MS 2 |
| 55 |  |  |  | $MH^+ = 491$<br>tr = 2,15<br>MS 2 |
| 56 |  |  |  | $MH^+ = 530$<br>tr = 2,15<br>MS 2 |
| 57 |  |  |  | $MH^+ = 513$<br>tr = 7,81<br>MS 2 |
| 58 |  |  |  | $MH^+ = 475$<br>tr = 2,08<br>MS 2 |
| 59 |  |  |  | $MH^+ = 573$<br>tr = 2,12<br>MS 2 |
| 60 |  |  |  | $MH^+ = 543$<br>tr = 2,16<br>MS 2 |
| 61 |  |  |  | $MH^+ = 522$<br>tr = 2,13<br>MS 2 |

| Compostos N° | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 62 |  |  |  | $MH^+ = 553$ tr = 2,13 MS 2 |
| 63 |  |  |  | $MH^+ = 505$ tr = 1,97 MS 2 |
| 64 |  |  |  | $MH^+ = 503$ tr = 2,09 MS 2 |
| 65 |  |  |  | $MH^+ = 523$ tr = 2,09 MS 2 |
| 66 |  |  |  | $MH^+ = 503$ tr = 2,56 MS 5 |
| 67 |  |  |  | $MH^+ = 548$ tr = 2,52 MS 2 |
| 68 |  |  |  | $MH^+ = 523$ tr = 2,57 MS 5 |
| 69 |  |  |  | $MH^+ = 494$ tr = 2,47 MS 5 |
| 70 |  |  |  | $MH^+ = 519$ tr = 2,45 MS 5 |
| 71 |  |  |  | |

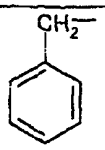
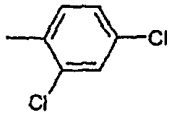
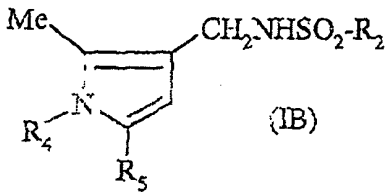
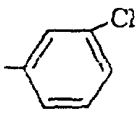
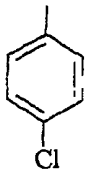
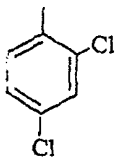
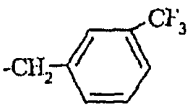
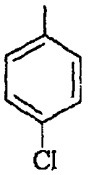
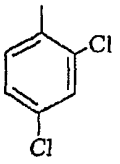
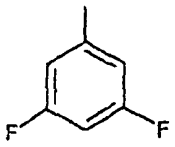
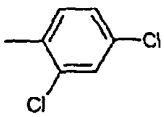
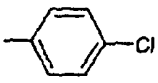
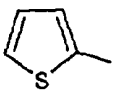
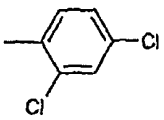
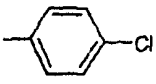
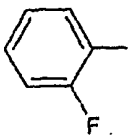
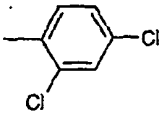
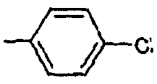
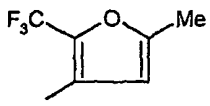
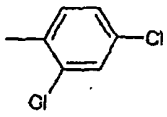
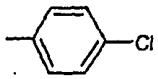
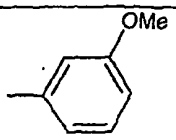
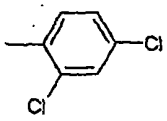
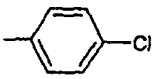
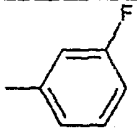
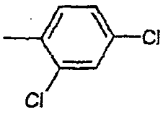
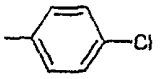
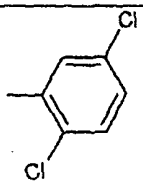
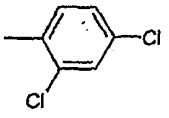
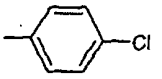
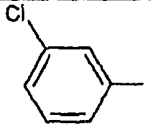
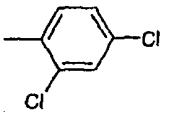
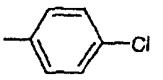
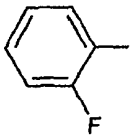
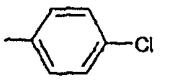
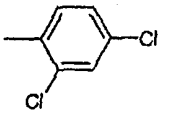
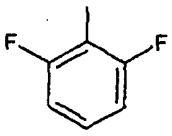
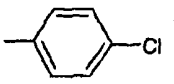
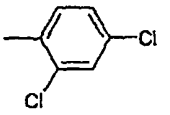
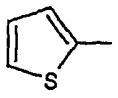
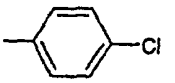
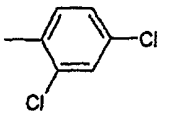
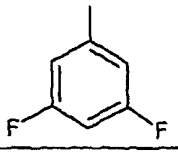
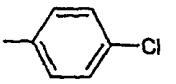
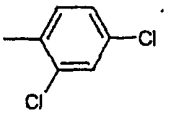
| Compostos N° | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 72 |  |  |  | $MH^+ = 483$<br>tr = 2,43<br>MS 5 |

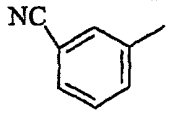
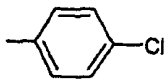
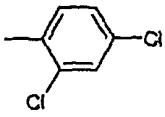
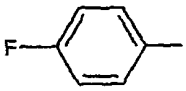
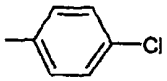
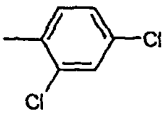
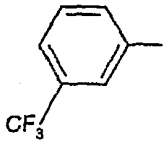
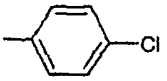
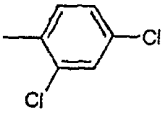
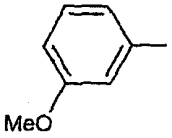
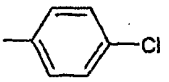
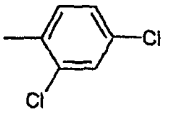
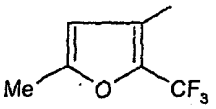
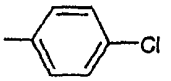
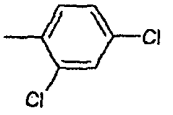
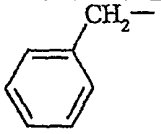
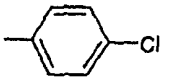
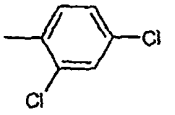
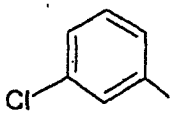
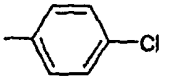
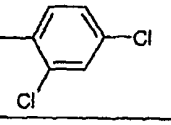
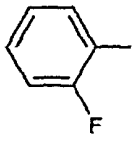
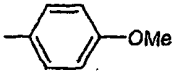
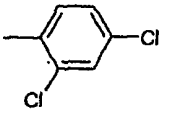
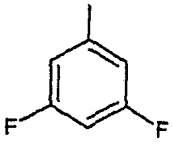
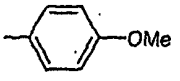
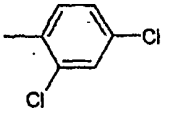
Tabela II

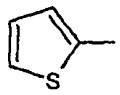
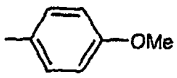
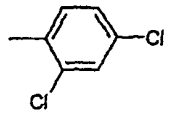
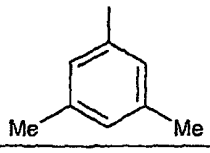
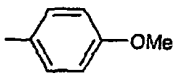
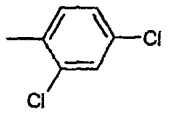
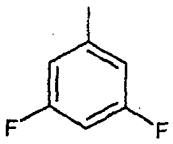
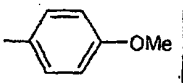
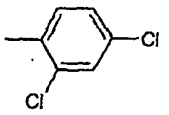
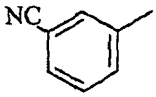
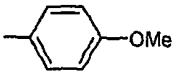
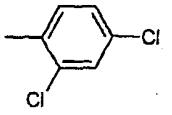
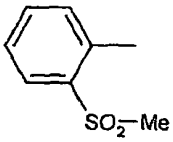
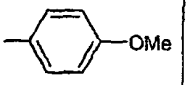
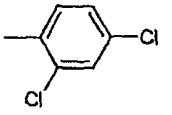
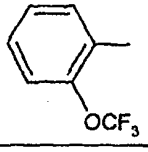
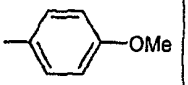
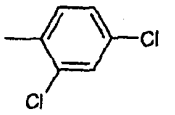
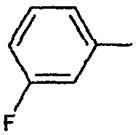
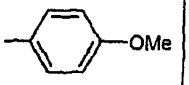
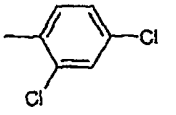
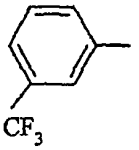
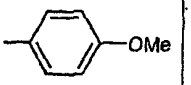
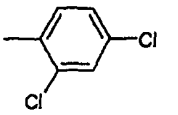
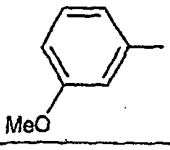
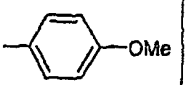
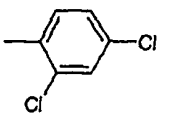


(IB)

| Compostos N° | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 5 |  |  |  | F = 128°C<br>$MH^+ = 539$<br>tr = 12,07<br>A |
| 6 |  |  |  | F = 63°C<br>$MH^+ = 587$<br>tr = 12,15<br>A |
| 73 |  |  |  | $MH^+ = 541$<br>tr = 2,47<br>MS 5 |
| 74 |  |  |  | $MH^+ = 511$<br>tr = 2,41<br>MS 5 |
| 75 |  |  |  | $MH^+ = 523$<br>tr = 2,43<br>MS 5 |

| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 76 |  |  |  | $MH^+ = 577$<br>tr = 2,52<br>MS 5 |
| 77 |  |  |  | $MH^+ = 535$<br>tr = 2,49<br>MS 5 |
| 78 |  |  |  | $MH^+ = 523$<br>tr = 2,47<br>MS 5 |
| 79 |  |  |  | $MH^+ = 573$<br>tr = 2,55<br>MS 5 |
| 80 |  |  |  | $MH^+ = 538$<br>tr = 2,54<br>MS 5 |
| 81 |  |  |  | $MH^+ = 523$<br>tr = 2,04<br>MS 2 |
| 82 |  |  |  | $MH^+ = 541$<br>tr = 2,16<br>MS 2 |
| 83 |  |  |  | |
| 84 |  |  |  | |

| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 85 |  |  |  | $MH^+ = 530$<br>tr = 11,57<br>A |
| 86 |  |  |  | |
| 87 |  |  |  | |
| 88 |  |  |  | $MH^+ = 536$<br>tr = 11,93<br>A |
| 89 |  |  |  | |
| 90 |  |  |  | $MH^+ = 519$<br>tr = 2,05<br>MS 2 |
| 91 |  |  |  | |
| 92 |  |  |  | $MH^+ = 519$<br>tr = 2,08<br>MS 5 |
| 93 |  |  |  | $MH^+ = 537$<br>tr = 2,1<br>MS 5 |

| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 94 |  |  |  | $MH^+ = 507$<br>tr = 2,06<br>MS 5 |
| 95 |  |  |  | $MH^+ = 529$<br>tr = 2,22<br>MS 5 |
| 96 |  |  |  | $MH^+ = 537$<br>tr = 2,13<br>MS 5 |
| 97 |  |  |  | $MH^+ = 526$<br>tr = 2,08<br>MS 5 |
| 98 |  |  |  | $MH^+ = 579$<br>tr = 2,08<br>MS 5 |
| 99 |  |  |  | $MH^+ = 585$<br>tr = 2,18<br>MS 5 |
| 100 |  |  |  | $MH^+ = 519$<br>tr = 2,12<br>MS 5 |
| 101 |  |  |  | $MH^+ = 569$<br>tr = 2,18<br>MS 5 |
| 102 |  |  |  | $MH^+ = 531$<br>tr = 2,11<br>MS 5 |

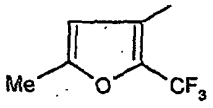
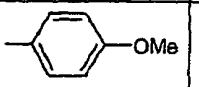
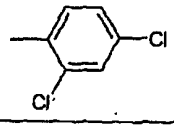
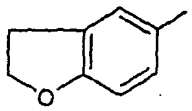
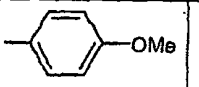
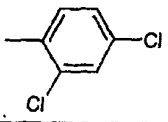
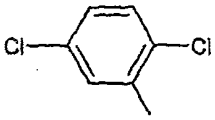
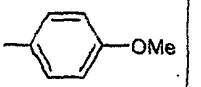
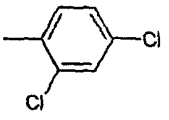
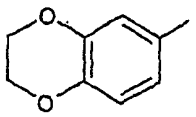
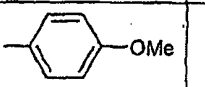
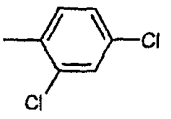
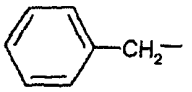
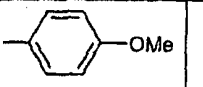
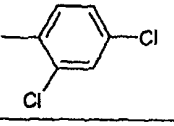
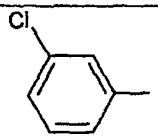
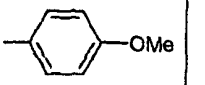
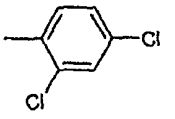
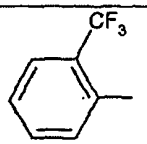
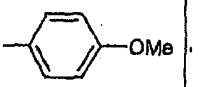
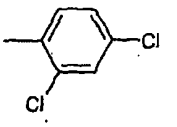
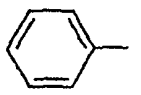
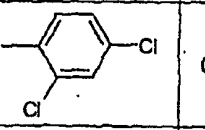
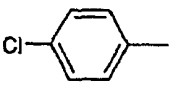
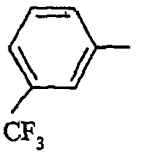
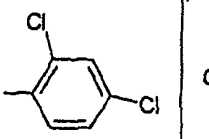
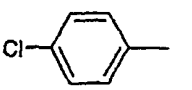
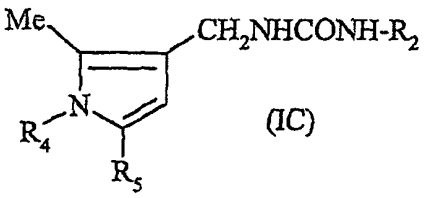
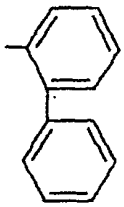
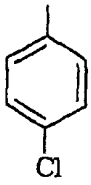
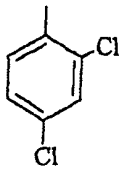
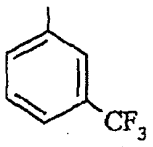
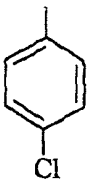
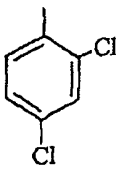
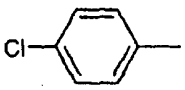
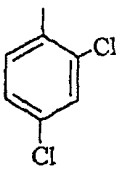
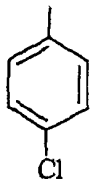
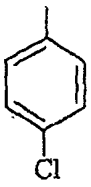
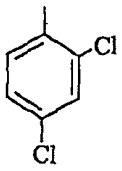
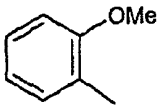
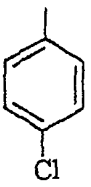
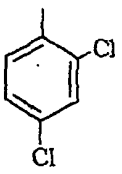
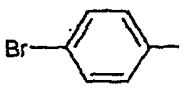
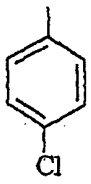
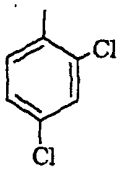
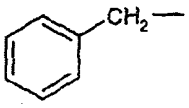
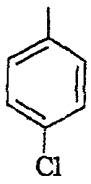
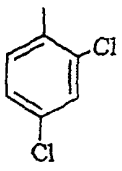
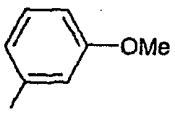
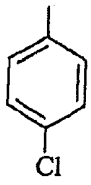
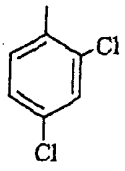
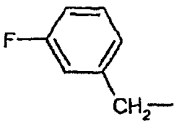
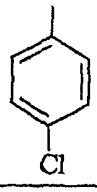
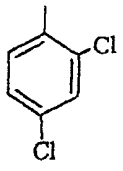
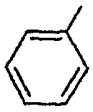
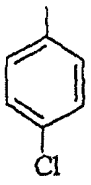
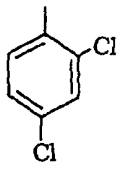
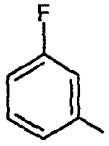
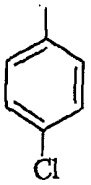
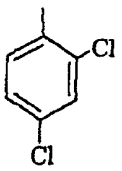
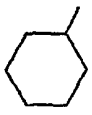
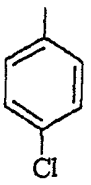
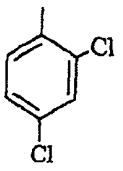
| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 103 |  |  |  | $MH^+ = 574$ Tr = 11,92 A |
| 104 |  |  |  | $MH^+ = 543$ tr = 2,06 MS 5 |
| 105 |  |  |  | $MH^+ = 569$ tr = 2,18 MS 5 |
| 106 |  |  |  | $MH^+ = 559$ tr = 2,04 MS 5 |
| 107 |  |  |  | $MH^+ = 515$ tr = 2,14 MS 5 |
| 108 |  |  |  | $MH^+ = 535$ tr = 2,18 MS 5 |
| 109 |  |  |  | $MH^+ = 569$ tr = 2,15 MS 5 |
| 110 |  |  |  | |
| 111 |  |  |  | |

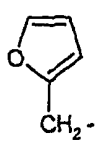
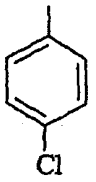
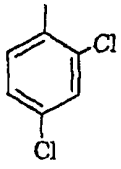
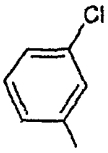
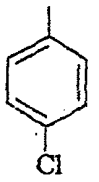
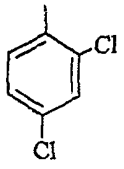
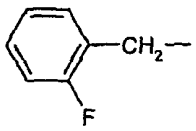
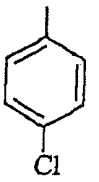
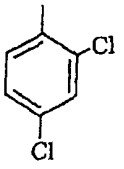
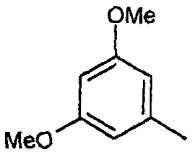
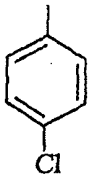
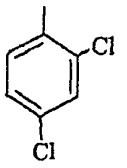
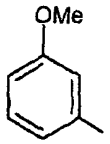
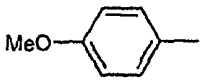
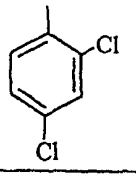
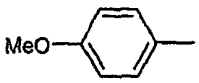
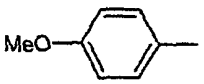
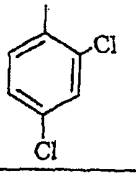
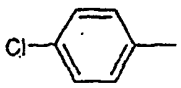
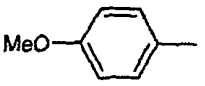
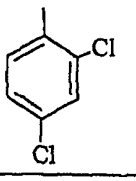
Tabela III

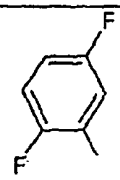
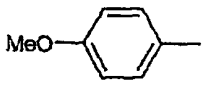
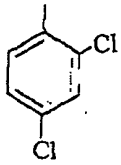
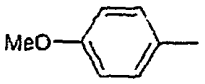
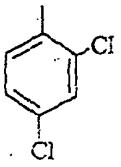
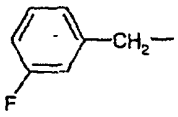
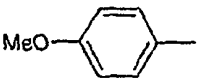
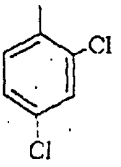
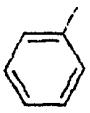
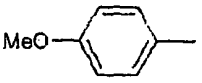
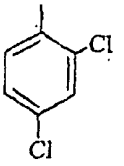
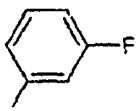
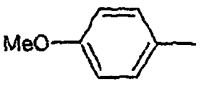
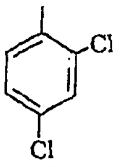
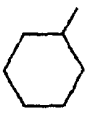
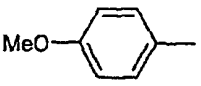
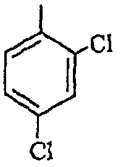
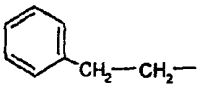
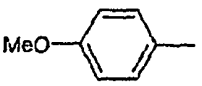
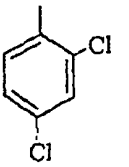
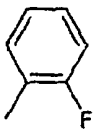
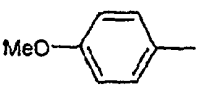
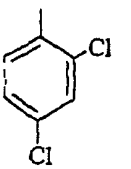


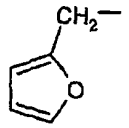
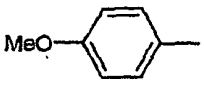
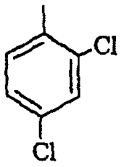
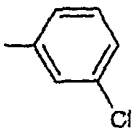
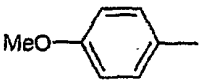
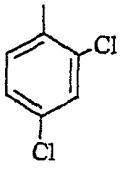
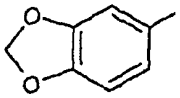
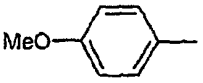
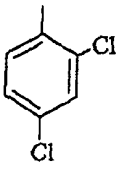
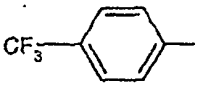
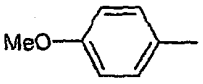
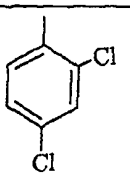
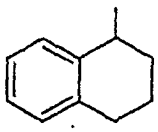
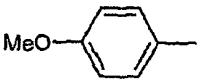
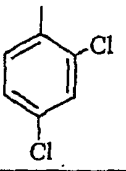
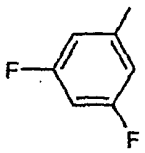
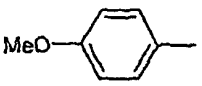
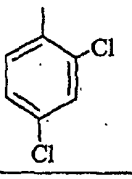
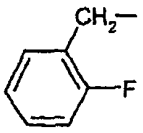
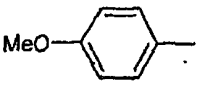
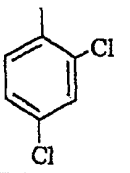
(IC)

| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 7 |  |  |  | F = 90°C<br>$MH^+$ = 560<br>tr = 11,52<br>A |
| 8 |  |  |  | F = 92°C<br>$MH^+$ = 552<br>tr = 12,12<br>A |
| 112 |  |  |  | $MH^+$ = 518<br>tr = 2,44<br>MS 5 |
| 113 |  |  |  | $MH^+$ = 502<br>tr = 2,03<br>MS 2 |
| 114 |  |  |  | $MH^+$ = 514<br>tr = 2,04<br>MS 2 |

| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 115 |  |  |  | $MH^+ = 562$ tr = 2,11 MS 2 |
| 116 |  |  |  | $MH^+ = 498$ tr = 1,99 MS 2 |
| 117 |  |  |  | $MH^+ = 514$ tr = 2,01 MS 2 |
| 118 |  |  |  | $MH^+ = 516$ tr = 2,00 MS 2 |
| 119 |  |  |  | $MH^+ = 484$ tr = 2,01 MS 2 |
| 120 |  |  |  | $MH^+ = 502$ tr = 2,05 MS 2 |
| 121 |  |  |  | $MH^+ = 490$ tr = 2,04 MS 2 |

| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 122 |  |  |  | $MH^+ = 488$<br>tr = 1,93<br>MS 2 |
| 123 |  |  |  | $MH^+ = 518$<br>tr = 2,1<br>MS 2 |
| 124 |  |  |  | $MH^+ = 516$<br>tr = 2,00<br>MS 2 |
| 125 |  |  |  | $MH^+ = 544$<br>tr = 2,02<br>MS 2 |
| 126 |  |  |  | $MH^+ = 510$<br>tr = 2,09<br>MS 5 |
| 127 |  |  |  | $MH^+ = 510$<br>tr = 2,05<br>MS 5 |
| 128 |  |  |  | $MH^+ = 514$<br>tr = 2,12<br>MS 5 |

| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 129 |  |  |  | $MH^+ = 516$<br>tr = 2,13<br>MS 5 |
| 130 |  |  |  | $MH^+ = 460$<br>tr = 2,03<br>MS 5 |
| 131 |  |  |  | $MH^+ = 512$<br>tr = 2,02<br>MS 5 |
| 132 |  |  |  | $MH^+ = 480$<br>tr = 2,09<br>MS 5 |
| 133 |  |  |  | $MH^+ = 498$<br>tr = 2,08<br>MS 5 |
| 134 |  |  |  | $MH^+ = 486$<br>tr = 2,10<br>MS 5 |
| 135 |  |  |  | $MH^+ = 508$<br>tr = 2,07<br>MS 5 |
| 136 |  |  |  | $MH^+ = 498$<br>tr = 2,11<br>MS 5 |

| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 137 |  |  |  | $MH^+ = 484$<br>tr = 1,99<br>MS 5 |
| 138 |  |  |  | $MH^+ = 514$<br>tr = 2,14<br>MS 5 |
| 139 |  |  |  | $MH^+ = 524$<br>tr = 2,06<br>MS 5 |
| 140 |  |  |  | $MH^+ = 548$<br>tr = 2,2<br>MS 5 |
| 141 |  |  |  | $MH^+ = 534$<br>tr = 2,14<br>MS 5 |
| 142 |  |  |  | $MH^+ = 516$<br>tr = 2,17<br>MS 5 |
| 143 |  |  |  | $MH^+ = 512$<br>tr = 2,02<br>MS 5 |

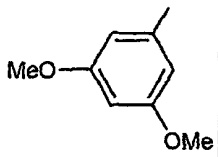
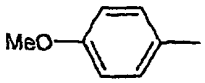
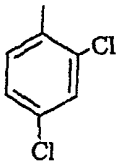
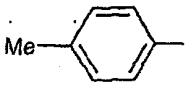
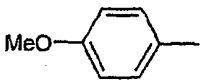
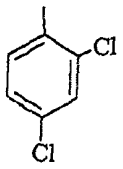
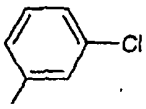
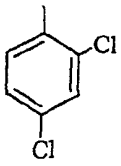
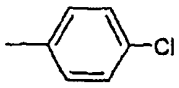
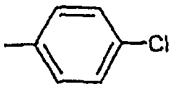
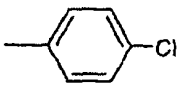
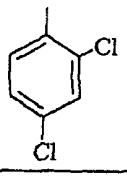
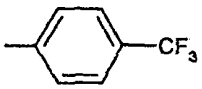
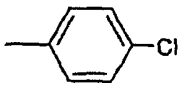
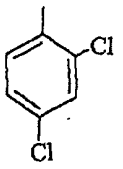
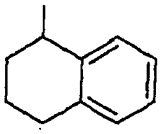
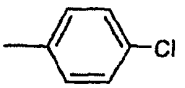
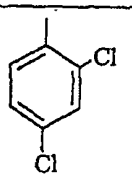
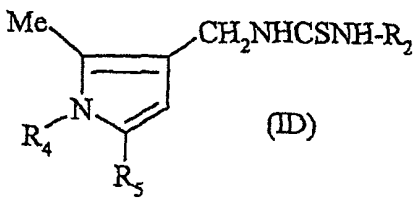
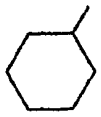
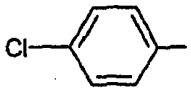
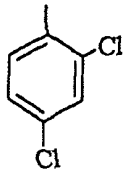
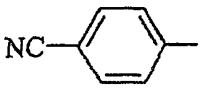
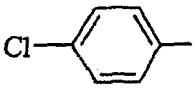
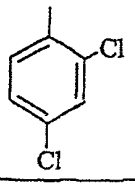
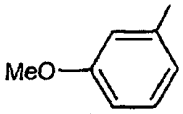
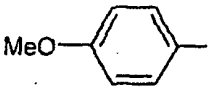
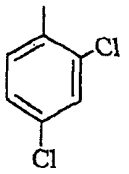
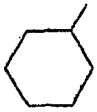
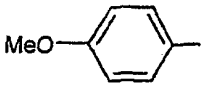
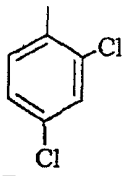
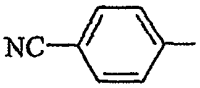
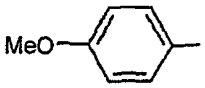
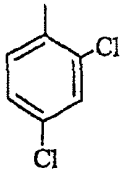
| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 144 |  |  |  | $MH^+ = 540$ tr = 2,07 MS 5 |
| 145 |  |  |  | $MH^+ = 494$ tr = 2,10 MS 5 |
| 146 |  |  |  | $MH^+ = 518$ tr = 2,09 MS 2 |
| 147 |  |  |  | $MH^+ = 518$ tr = 2,09 MS 2 |
| 148 |  |  |  | $MH^+ = 552$ tr = 2,11 MS 2 |
| 149 |  |  |  | $MH^+ = 538$ tr = 2,09 MS 2 |

Tabela IV



(ID)

| Compostos N° | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 150 |  |  |  | $MH^+ = 506$ tr =2,11 MS 2 |
| 151 |  |  |  | $MH^+ = 525$ tr = 2,08 MS 2 |
| 152 |  |  |  | $MH^+ = 526$ tr = 2,13 MS 5 |
| 153 |  |  |  | $MH^+ = 502$ tr = 2,19 MS 5 |
| 154 |  |  |  | $MH^+ = 521$ tr = 2,12 MS 5 |

Os compostos de fórmula (I) possuem uma boa afinidade *in vitro* ($IC_{50} \leq 5,10^{-7}M$) para os receptores canabinóides $CB_1$, nas condições experimentais descritas por M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

A natureza antagonista dos compostos de fórmula (I) foi demonstrada pelos resultados obtidos nos modelos da inibição do adenilatociclase conforme descritos em M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 e M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

A toxicidade dos compostos de fórmula (I) é compatível com sua utilização como medicamento.

Assim, segundo um outro de seus aspectos, a invenção tem por

objeto medicamentos que compreendem um composto de fórmula (I), ou um sal de adição deste a um ácido farmaceuticamente aceitável ou ainda um solvato ou um hidrato do composto de fórmula (I).

Assim, os compostos, de acordo com a invenção, podem ser utilizados no ser humano ou no animal, no tratamento ou na prevenção de doenças que implicam os receptores aos canabinóides $CB_1$.

Por exemplo e de maneira não limitativa, os compostos de fórmula (I) são úteis como medicamentos psicotrópicos, notadamente para o tratamento dos distúrbios psiquiátricos, incluindo a ansiedade, a depressão, as alterações do humor, a insônia, os distúrbios delirantes os distúrbios obsessionais, as psicoses em geral, a esquizofrenia, os distúrbios da atenção e da hiperatividade (TDAH) nas crianças hiperquinéticas (MBD), assim como para o tratamento dos distúrbios ligados à utilização de substâncias psicotrópicas, notadamente no caso de um abuso de uma substância e/ou de dependência de uma substância, aí incluída a dependência alcóolica e dependência nicotínica.

Os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, podem ser utilizados como medicamentos para o tratamento da enxaqueca, do estresse, das doenças de origem psicossomática, das crises de ataques de pânico, da epilepsia, dos transtornos do movimento, em particular disquinésias ou o Mal de Parkinson, dos tremores e da distonia.

Os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, podem ser utilizados como medicamentos para o tratamento dos distúrbios mnésicos, cognitivos, em particular no tratamento das demências senis, do Mal de Alzheimer, assim como no tratamento dos transtornos da atenção ou da vigilância. Além disso, os compostos de fórmula (I) podem ser úteis como neuroprotetores no tratamento da isquemia, dos traumatismos cranianos e no tratamento das doenças neurodegenerativas: incluindo a coréia, a coréia de Huntington, a síndrome de Tourrette.

Os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, podem ser utilizados como medicamentos no tratamento da dor: as dores neuropáticas, as dores agudas periféricas, as dores crônicas de origem inflamatória.

Os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, podem ser utilizados como medicamentos no tratamento dos transtornos do apetite, da apetência (para os açúcares, carboidratos, drogas, álcoois ou qualquer substância apetitosa) e/ou comportamentos alimentares, notadamente para o tratamento da obesidade e da bulemia, assim como para o tratamento do diabetes de tipo II ou diabetes não insulino- dependente e para o tratamento das dislipidemias, da síndrome metabólica. Assim, os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, são úteis no tratamento da obesidade e dos riscos associados à obesidade, notadamente os riscos cardiovasculares. Além disso, os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, podem ser utilizados como medicamentos no tratamento dos distúrbios gastrointestinais, diarréicos, das úlceras, dos vômitos, vesicais e urinários, de origem endocriniana, cardiovasculares, da hipotensão, do choque hemorrágico, do choque séptico, da cirrose crônica do fígado, da esteatose hepática, da esteato-hepatite, da esteato-hepatite não alcoólica, da asma, da síndrome de Raynaud, do glaucoma, dos distúrbios da fertilidade, da interrupção voluntária da gravidez, do parto prematuro, dos fenômenos inflamatórios, das doenças do sistema imunitário, em particular auto-imunes e neuroinflamatórias, tal como a artrite reumatóide, a artrite reacional, as doenças que acarretam uma desmielinização, a esclerose em placa, doenças infecciosas e virais, tais como as encefalites, acidentes vasculares cerebrais, assim como medicamentos para a quimioterapia anticancerosa, para o tratamento da síndrome de Guillain-Barré e para o tratamento da osteoporose.

De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula (I) são particularmente úteis para o tratamento dos distúrbios psicóticos, em particular a esquizofrenia, os transtornos da atenção e da hiperatividade (TDAH) nas crianças hiperquinéticas (MBD); para o tratamento dos distúrbios do apetite e da obesidade; para o tratamento dos déficit mnésicos e cognitivos; para o tratamento da dependência alcóolica, da dependência nicotínica, isto é, para a eliminação da dependência alcóolica e para a eliminação da dependência tabágica.

Mais particularmente, os compostos de fórmula (I), de acordo

com a presente invenção são úteis no tratamento e na prevenção das alterações do apetite, dos distúrbios metabólicos, gastrointestinais, dos fenômenos inflamatórios, das doenças do sistema imunitário, dos distúrbios psicóticos, da dependência alcóolica, da dependência nicotínica.

De acordo com um de seus aspectos, a presente invenção é relativa à utilização de um composto de fórmula (I), de seus sais farmaceuticamente aceitáveis e de seus solvatos ou hidratos para o tratamento dos distúrbios e doenças indicados acima.

De acordo com um de seus aspectos, a presente invenção se refere às composições farmacêuticas, compreendendo, como princípio ativo, um composto, de acordo com a invenção. Essas composições farmacêuticas contêm uma dose eficaz de pelo menos um composto, de acordo com a invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, um solvato ou um hidrato desse composto, assim como pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas, de acordo com a presente invenção, podem conter ao lado de um composto de fórmula (I) um (ou vários) outro(s) princípio(s) ativo(s) útil(eis) no tratamento dos distúrbios e doenças indicadas acima.

Assim a presente invenção tem também por objeto composições farmacêuticas, contendo um composto de fórmula (I), segundo a presente invenção, associado a um (ou vários) outro(s) princípio(s) ativo(s) escolhido(s) dentre uma das seguintes classes terapêuticas:

- um antagonista dos receptores $AT_1$ da angiotensina II, sozinho ou associado a um diurético;

- um inibidor de enzima de conversão, sozinho ou associado a um diurético ou a um antagonista cálcico;

- um antagonista cálcico;

- um beta bloqueador sozinho ou associado a um diurético ou a um antagonista cálcico;

- um anti-hiperlipemiante; ou um anti-hipercolesterolemiante;

- um antidiabético;

- um outro agente antiobesidade;
- um agonista nicotínico, um agonista nicotínico parcial;
- um antidepressivo, um antipsicótico;
- um anticanceroso ou um agente antiproliferativo;
- um antagonista dos opióides;

assim como:

- um agente útil no tratamento do alcoolismo ou dos sintomas da eliminação da dependência;
- um agente útil para tratar a osteoporose;
- um antiinflamatório não esteroidiano ou esteroidiano;
- um antiinfeccioso;
- um analgésico.

Por antagonista dos receptores $AT_1$ da angiotensina II, entende-se um composto, tal como candesartan, cilexitil, eprosartan, irbesartan, losartan potássio, olmesartan medoxomila, telmisartan, valsartan, cada um desses compostos podendo ser ele próprio associado a um diurético, tal como hidroclorotiazida.

Por inibidor da enzima de conversão, entende-se um composto, tal como alaceprila, benazeprila, captoprila, cilazaprila, enalaprila, enalaprilat, fosinoprila, imidaprila, lisinoprila, moexiprila, perindoprila, quinaprila, ramiprila, espiraprila, temocaprila, trandolaprila, zofenoprila, cada um desses compostos podendo ele próprio ser associado a um diurético, tal como hidro cloro tiazida ou indapamida ou a um antagonista cálcico, tal como a amlodipina, o diltiazem, a felodipina ou o verapamila.

Por antagonista cálcico entende-se um composto tal como amlodipina, aranidipina, benidipina, bepridil, cilnidipina, diltiazem, cloridrato de efonidipina etanólico, fasudila, felodipina, isradipina, lacidipina, cloridrato de lercanidipina, manidipina, cloridrato de mibefradil, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, terodilina, verapamila.

Por betabloqueador entende-se o composto, tal como acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucomolol, bufetolol, bunitrolol, butofilolol, carazo-

lol, carteolol, carvedilol, cloranolol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, landiolol, levobunolol, levomoprolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propanolol, salmeterol, sotalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, xamoterol, xibenolol.

Por anti-hiperlipemiante ou anti-hipercolesterolemiante, entende-se um composto escolhido dentre os fibratos, tais como alufibrato, beclobrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato; as estatinas (inibidores de HMG-CoA reductase), tais como atorvastatina, fluvastatina de sódio, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, ou um composto tal como acipimox, aluminum nicotinato, azacosterol, colestiramina, dextrotiroxina, meglutol, niceritrol, nicoclonato, ácido nicotínico, betasitosterin, tiadenol.

Por antidiabético, entende-se um composto pertencente a uma das seguintes classes: as sulfoniluréias, as biguanidinas, os inibidores de alfa glicosidase, as tiazolidinadionas, os metiglinídeos, tal como a acarbose, acetohexamida, carbutamida, clororpropamida, glibenclamida, glibonurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, glibuzol, glimidina, metahexamida, metformin, miglitol, nateglinida, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida, troglitazona, voglibose, assim como a insulina e os análogos da insulina.

Por outro agente antiobesidade, entende-se um composto, tal como amfepramona, benfluorex, benzfetamina, indanorex, mazindol, mefenorex, metamfetamina, D-norpseudoefedrina, sibutramina, um inibidor de lipase (orlistat cetilistat), um PPAR agonista, uma dopamina agonista, um agonista dos receptores de leptina, um inibidor do receptor da serotonina, um beta-3 agonista, um CCK-A agoinista, um inibidor de NPY, um agonista dos receptores MC4, um agonista da bombesina.

Por antagonista dos opióides, entende-se um composto, tal como naltrexona, naloxona ou nalmefeno.

Por agente útil no tratamento do alcoolismo, assim como dos sintomas de eliminação da dependência entende-se o acamprosato, as ben-

zodiazepinas, os beta-bloqueadores, a clonidina, a carbamazepina.

Por agente útil, para tratar a osteoporose, entende-se, por exemplo, os bifosfonatos, tais como etidronato, clodronato, tiludronato, rizedronato.

Nas composições farmacêuticas, segundo a presente invenção, os excipientes são escolhidos conforme a forma farmacêutica e o modo de administração desejado, dentre os excipientes habituais que são conhecidos do técnico.

Nas composições farmacêuticas da presente invenção para a administração oral, sublingual, subcutânea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica ou retal, ou princípio ativo de fórmula (I) acima, ou seu sal, solvato ou hidrato eventual, pode ser administrado sob a forma unitária de administração, em mistura com excipientes farmacêuticos clássicos, nos animais e nos seres humanos para a profilaxia ou o tratamento dos distúrbios ou das doenças acima.

As formas unitárias de administração apropriadas compreendem as formas por via oral, tais como os comprimidos, as cápsulas moles ou duras, os pós, os grânulos e as soluções ou suspensões orais, as formas de administração sublingual, bucal, intratraqueal, intra-ocular, intranasal, por inalação, as formas de administração tópica, transdérmica, subcutânea, intramuscular ou intravenosa, as formas de administração retal e os implantes. Para a aplicação tópica, podem ser utilizados os compostos, de acordo com a invenção, em cremes, géis, pomadas ou loções.

A título de exemplo, uma forma unitária de administração de um composto, segundo a invenção sob a forma de comprimido pode compreender os seguintes compostos:

| | |
|---|---|
| Composto, de acordo com a invenção: | 50,0 mg |
| Manitol: | 223,75 mg |
| Croscarmelose sódica: | 6,0 mg |
| Amido de milho: | 15,0 mg |
| Hidroxipropil-metilcelulose: | 2,25 mg |
| Estearato de magnésio: | 3,0 mg |

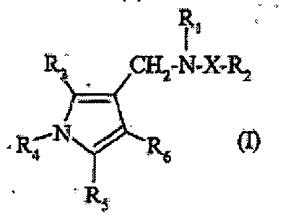
Por via oral, a dose de princípio ativo administrada por dia pode atingir 0,01 a 100 mg / kg, em uma ou várias ingestões, preferencialmente 0,02 a 50 mg/kg.

Pode haver casos particulares em que dosagens mais elevadas ou mais baixas são apropriadas; essas dosagens não saem do âmbito da invenção. Segundo a prática habitual, a dosagem apropriada a cada paciente é determinada pelo médico, segundo o modo de administração, o peso e a resposta desse paciente.

A presente invenção, segundo um outro de seus aspectos, se refere também a um método de tratamento das patologias acima indicadas que compreende a administração, em um paciente, de uma dose eficaz de um composto, de acordo com a invenção, ou um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou hidratos ou solvatos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



(I)

na qual:

- X representa um grupo $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $-SO_2-$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N(R_7)-$, $-\overset{S}{\overset{\|}{C}}-N(R_7)-$;

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_3$)alquila;

- $R_2$ representa:

* uma ($C_1$-$C_{12}$)alquila não substituída ou substituída por um ou vários substituintes escolhidos independentemente dentre uma hidroxila, ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi;

* um radical carbocíclico não aromático em ($C_3$-$C_{12}$) não substituído ou substituído uma ou várias vezes por uma ($C_1$-$C_3$)alquila ou ($C_1$-$C_3$)alcóxi;

* uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquilmetila não substituída ou substituída uma ou várias vezes sobre o carbociclo por uma ($C_1$-$C_3$)alquila ou um ($C_1$-$C_3$)alcóxi;

* uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um ciano, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um radical di($C_1$-$C_4$)alquilamino, um grupo $S(O)_m$alk, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, ou dentre um radical fenila, pirrol-1-ila, imidazolila, piridila, pirazolila, esses radicais sendo não substituídos ou substituídos uma ou várias vezes por um ($C_1$-$C_4$)alquila;

* uma benzodioxolila, uma di-hidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila;

* uma metila substituída por uma benzodioxolila, uma di-hidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila;

* uma 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenila não substituída ou substituí-

da uma ou várias vezes por uma ($C_1$-$C_4$)alquila;

* uma benzila não substituída ou substituída sobre a fenila uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou trifluorometóxi, e não substituído em alfa ou substituído em alfa por um radical pirrolila ou fenóxi;

* uma benz-hidrila; uma benz-hidrilmetila;

* uma fenetila não substituída ou substituída sobre a fenila por um halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alk ou um radical trifluorometila;

* um radical heterocíclico aromático escolhido dentre tienila, furila, pirrolila, piridila, pirazolila, oxazolila imidazolila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um ou vários substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, um ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi;

* uma metila substituída por um radical heterocíclico escolhido independentemente dentre tienila, furila, pirrolila, piridila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um ou vários substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila;

* uma indolila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, uma ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi um grupo $S(O)_m$alk, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, uma fenila;

* uma benzotiazolila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um grupo $S(O)_m$alk, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, uma fenila;

* uma metila substituída por uma ou duas ($C_1$-$C_4$)alquila e por um radical fenóxi ou pirrol-1-ila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila ou um trifluorometila.

- $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquila;

- $R_4$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_m$alk;

- $R_5$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_m$alk;

- $R_6$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_5$)alquila;

- $R_7$ representa um átomo de hidrogênio ou uma ($C_1$-$C_3$)alquila;

- m representa 0,1 ou 2;

- alk representa uma ($C_1$-$C_4$)alquila; assim como seus hidratos ou seus solvatos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, de fórmula (I) nas qual:

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio;

- e/ou $R_3$ representa uma metila;

- e/ou $R_4$ e $R_5$ representam cada um independentemente do outro uma 2,4-diclorofenila e uma 4-clorofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-bromofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-metoxifenila;

- $R_6$ representa um átomo de hidrogênio;

- $R_2$ e X têm um dos valores definidos na reivindicação 1 para os compostos de fórmula (I);

- e/ou $R_7$ representa um átomo de hidrogênio;

assim como seus hidratos ou seus solvatos.

3. Composto, de acordo com as reivindicações 1 e 2, de fórmula (I), na qual:

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio;

- $R_3$ representa uma metila;

- $R_4$ representa uma 4-metoxifenila, uma 4-clorofenila, uma 4-

metoxifenila, ou uma 2,4-diclorofenila;

- $R_5$ representa uma 4-clorofenila, uma 4-metoxifenila, ou uma 2,4-diclorofenila;

- $R_6$ representa um átomo de hidrogênio;

- X representa um grupo -CO-, -$SO_2$, -CONH- ou CSNH-;

- $R_2$ representa um grupo escolhido dentre uma clorofenila, uma trifluorometilfenila, uma metoxifenila, uma cianofenila, uma 2-fenilfenila, uma trifluorometilbenzila, uma hept-4-ila, uma cicloheptila, uma 3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-2-metilpropila, uma 2,2-dimetil-1(1H-pirrol-1-il)propila, uma indol-2-ila, uma 5-metil-2-trifluorometil fur-3-ila, uma 1-etil-3-tercbutilpirrol-5-ila, uma fenetila, uma 1,2,3,4-tetra-hidronaft-2-ila, uma 1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ila; assim como seus hidratos ou seus solvatos.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, assim escolhido dentre:

- o N-{[5-(2,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metil}-5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida;

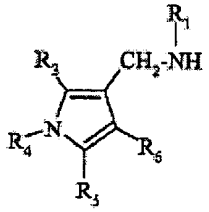
- o N-{[1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metil}-3-cianobenzeno-sulfonamida;

- o N-{[1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metil}-3-metoxibenzeno-sulfonamida;

assim como seus hidratos ou seus solvatos.

5. Processo de preparo de um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de:

se tratar um composto de fórmula:




(II)

na qual $R_1$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ e $R_6$ são tais como definidos para um composto de fórmula (I):

- seja por um ácido ou um derivado funcional desse ácido de fórmula:

$HOOC\text{-}R_2$ (III)

na qual $R_2$ é tal como definido, na reivindicação 1, para um composto de fórmula (I), quando se deve preparar um composto de fórmula (I), na qual -X- representa um grupo -CO-;

- seja por um halogeneto de sulfonila de fórmula:

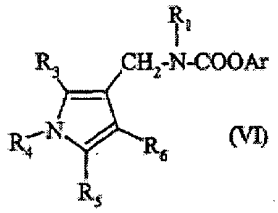
$Hal\text{-}SO_2\text{-}R_2$ (IV)

na qual $R_2$ é tal como definido na reivindicação 1, para um composto de fórmula (I) e Hal representa um átomo de halogênio, preferencialmente o cloro, quando se deve preparar composto de fórmula (I) na qual -X- representa um grupo $-SO_2-$;

- seja para um halogenoformiato de fórmula:

HalCOOAr (V)

na qual Hal representa um átomo de halogênio e Ar representa uma fenila ou uma 4-nitrofenila para se obter um composto intermediário de fórmula:




(VI)

na qual $R_1$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ são tais como definidos na reivindicação 1, para um composto de fórmula (I), que se faz reagir em seguida com uma amina de fórmula:

$HN(R_7)R_2$ (VII)

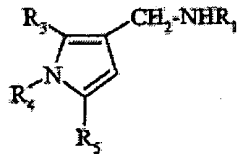
na qual $R_2$ e $R_7$ são tais como definidos na reivindicação 1, para um composto de fórmula (I), quando se deve preparar um composto de fórmula (I), na qual -X- representa um grupo $-CON(R_7)-$;

- seja por um isotiocianato de fórmula

$R_2N{=}C{=}S$ (VIII)

na qual $R_2$ é tal como definido na reivindicação 1, para um composto de fórmula (I), quando se deve preparar um composto de fórmula (I) na qual -X- representa um grupo -CSNH-.

6. Composto de fórmula:




(II bis)

na qual:

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_3$)alquila;

- $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$) cicloalquila;

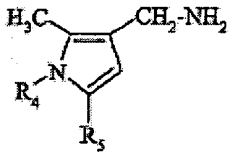
- $R_4$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_m$alk;

- $R_5$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, um ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_m$alk;

- m representa 0,1 ou 2;

- alk representa uma ($C_1$-$C_4$)alquila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, de fórmula:




(II ter)

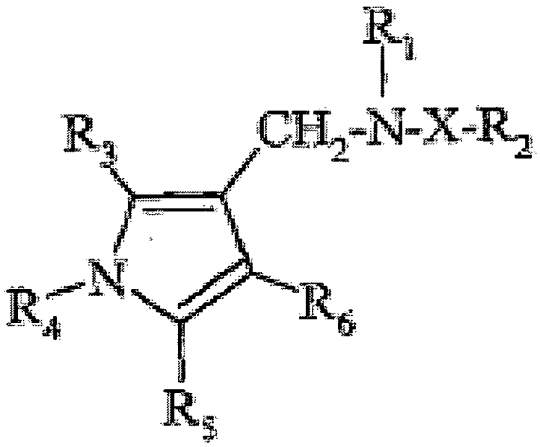
na qual:

- $R_4$ e $R_5$ representam cada um independentemente um do outro uma 2,4-diclorofenila e uma 4-clorofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-bromofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-metoxifenila.

8. Medicamento, caracterizado pelo fato de compreender um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um hidrato ou um solvato de um composto de fórmula (I).

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um hidrato ou um solvato desse composto, assim como pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

10. Uso de um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para o preparo de um medicamento destinado ao tratamento e à prevenção das alterações do apetite, dos distúrbios gastrointestinais, dos fenômenos inflamatórios, das doenças do sistema imunitário, dos distúrbios psicóticos, da dependência alcoólica, da dependência nicotínica.


R1
CH2-N-X-R2
R3
N
R4
R6
R5

## RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE 1,5-DIARILPIRROL, O RESPECTIVO PREPARO E A RESPECTIVA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA".**

A presente invenção refere-se a compostos correspondentes a fórmula (I), na qual: - X representa um grupo: fórmula (II); - $R_1$ e $R_6$ representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila; - $R_2$ representa um radical escolhido dentre ($C_1$-$C_{12}$)alquila; - um radical carbocíclico não aromático em ($C_3$-$C_{12}$); uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquilmetila; uma fenila, uma benzila, uma benzidrila, uma benz-hidrilmetila, uma fenetila, uma benzodioxolila, uma di-hidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila; uma metila substituída por uma benzodioxolila, uma dihidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila; uma 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenila não substituída ou substituída; um radical heterocíclico, uma indolila, uma benzotiazolila não substituída ou substituída; esses radicais sendo não substituídos ou substituídos; - $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquila; $R_4$ e $R_5$ representam uma fenila não substituída ou substituída. Processo de preparo e aplicação em terapêutica.

020080024890
PI0608866-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE 1,5-DIARILPIRROL, O RESPECTIVO PREPARO, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO".**

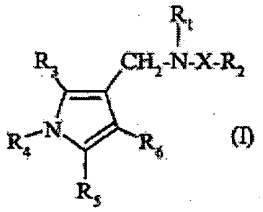
A presente invenção refere-se a derivados de 1,5-diarilpirrol, o respectivo preparo e a respectiva aplicação em terapêutica.

Os derivados de difenilpirazol que apresentam uma afinidade pelos receptores $CB_1$ dos canabinóides foram descritos notadamente nas patentes US 5 624 941, EP 0 576 357, EP 0 656 354 e EP 1 150 961.

O pedido de patente WO 2005/058 249 descreve derivados de diarilpirrol como moduladores dos receptores aos canabinóides e o pedido de patente WO 2002/027 069 descreve derivados de diarilpirrol ativo sobre a obesidade.

Foram descobertos novos derivados 1,5-diaril-3-aminometilpirrol que possuem propriedades antagonistas dos receptores $CB_1$ dos canabinóides.

A presente invenção tem por objeto compostos correspondentes à fórmula:



(I)

na qual:

- X representa um grupo  (II);

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_3$)alquila;

- $R_2$ representa:

* uma ($C_1$-$C_{12}$)alquila não substituída ou substituída por um ou vários substituintes escolhidos independentemente dentre um hidroxila, ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi;

* um radical carbocíclico não aromático em ($C_3$-$C_{12}$) não substituído ou substituído uma ou várias vezes por um ($C_1$-$C_3$)alquila ou ($C_1$-$C_3$)alcóxi;

* uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquilmetila não substituída ou substituída uma ou várias vezes sobre o carbociclo por um ($C_1$-$C_3$)alquila ou um ($C_1$-$C_3$)alcóxi;

* uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um ciano, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um radical di($C_1$-$C_4$)alquilamino, um grupo $S(O)_mAlk$, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, ou dentre um radical fenila, pirrol-1-ila, imidazolila, piridila, pirazolila, esses radicais sendo não substituídos ou substituídos uma ou várias vezes por um ($C_1$-$C_4$)alquila;

* uma benzodioxolila, uma di-hidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila;

* uma metila substituída por um benzodioxolila, uma dihidrobenzofuranila, um dihidrobenzodioxinila;

* uma 1,2,3,4-tetrahidronaftalenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por uma ($C_1$-$C_4$)alquila;

* uma benzila não substituída ou substituída sobre a fenila uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou trifluorometóxi, e não substituído em alfa ou substituído em alfa por um radical pirrolila ou fenóxi;

* uma benzidrila; uma benzidrila metila;

* uma fenetila não substituída ou substituída sobre o fenila por um halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila ou um radical trifluorometila;

* um radical heterocíclico aromático escolhido dentre tienila, furila, pirrolila piridila, pirazolila, oxazolila imidazolila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um ou vários substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi;

* uma metila substituída por um radical heterocíclico escolhido independentemente dentre tienila, furila, pirrolila, piridila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um ou vá-

rios substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila;

* uma indolila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi um grupo $S(O)_mAlk$, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquil carbonila, uma fenila;

* uma benzotiazolila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um grupo $S(O)_mAlk$, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, uma fenila;

* uma metila substituída por um ou dois ($C_1$-$C_4$)alquila e por um radical fenóxi ou pirrol-1-ila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila ou uma trifluorometila.

- $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquila;

- $R_4$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_mAlk$;

- $R_5$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_mAlk$;

- $R_6$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_5$)alquila;

- $R_7$ representa um átomo de hidrogênio ou um ($C_1$-$C_3$)alquila;

- m representa 0,1 ou 2;

- Alk representa uma ($C_1$-$C_4$)alquila.

Os compostos de fórmula (I) podem comportar um ou vários átomos de carbono assimétricos. Eles podem, portanto, existir sob a forma de enantiômeros ou de diastereoisômeros. Esses enantiômeros, diastereoisô-

meros, assim como suas misturas, aí compreendidas as misturas racêmicas, fazem parte da invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem existir sob a forma de hidratos ou de solvatos, a saber sob a forma de associações ou de combinações com uma ou várias moléculas de água ou com um solvente. Esses hidratos e solvatos fazem também parte da invenção.

Dentre os compostos de fórmula (I), objeto da invenção, distinguem-se os compostos de fórmula (I) nas quais:

- X representa um grupo $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $-SO_2-$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N(R_7)-$;

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_3$)alquila;

- $R_2$ representa:

* uma ($C_1$-$C_7$) alquila;

* uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por um grupo ($C_1$-$C_3$) alquila;

* uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquilmetila não substituída ou substituída uma ou várias vezes sobre o carbociclo por um ($C_1$-$C_3$) alquila;

* uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$) alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um ciano, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um grupo $S(O)_mAlk$, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, uma fenila;

* uma benzila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$) alquila, um ($C_1$-$C_4$) alcóxi, um radical trifluorometila;

* uma indolila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um grupo $S(O)_mAlk$, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, uma fenila;

- $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquila;

- $R_4$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou

várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$) alquila, um ($C_1$-$C_4$) alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_mAlk$;

- $R_5$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$) alquila, um ($C_1$-$C_4$) alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_mAlk$;

- $R_6$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_5$)alquila;

- $R_7$ representa um átomo de hidrogênio ou uma ($C_1$-$C_3$)alquila;

- m representa 0,1 ou 2;

- Alk representa uma ($C_1$-$C_4$)alquila.

Por átomo de halogênio, entende-se um átomo de bromo, cloro, flúor ou de iodo.

Por ($C_1$-$C_3$)alquila ou respectivamente ($C_1$-$C_4$)alquila, ($C_1$-$C_5$)alquila, ($C_1$-$C_7$)alquila, ou ($C_1$-$C_{12}$)alquila, entende-se um radical alquila linear ou ramificado de um a três átomos de carbono ou respectivamente de um quatro átomos de carbono, de um a cinco átomos de carbono, de um a sete átomos de carbono, ou de um a doze átomos de carbono, tal como por exemplo, o radical metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, hexila, iso-hexila, heptila, 2-propilbutila, octila, nonila, decila, undecila, dodecila.

Por ($C_1$-$C_4$)alcóxi entende-se um radical alcóxi linear ou ramificado de um a quatro átomos de carbono, tal como o radical metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi.

Por ($C_3$-$C_7$)cicloalquila, entende-se um grupo alquila cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, tal como o grupo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila.

Por um radical carbocíclico não aromático em $C_3$-$C_{12}$ entende-se: um radical monocíclico ou um radical di- ou tricíclico condensado ou pontado; por radical monocíclico, entende-se uma cicloalquila, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, os radicais ciclo-

deve preparar um composto de fórmula (I), na qual -X- representa um grupo -CO-;

- seja por um halogeneto de sulfonila de fórmula:

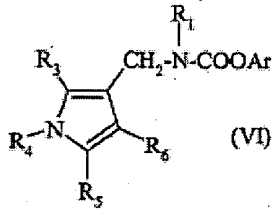
$$Hal\text{-}SO_2\text{-}R_2 \quad (IV)$$

na qual $R_2$ é tal como definido para um composto de fórmula (I) e Hal representa um átomo de halogênio, preferencialmente o cloro, quando se deve preparar composto de fórmula (I) na qual -X- representa um grupo $-SO_2-$;

- seja para um halogenoformiato de fórmula:

$$HalCOOAr \quad (V)$$

na qual Hal representa um átomo de halogênio e Ar representa uma fenila ou uma 4-nitrofenila para se obter um composto intermediário de fórmula:




(VI)

na qual $R_1$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ e $R_6$ são tais como definidos para um composto de fórmula (I), que se faz reagir em seguida com uma amina de fórmula:

$$HN(R_7)R_2 \quad (VII)$$

na qual $R_2$ e $R_7$ são tais como definidos para um composto de fórmula (I), quando se deve preparar um composto de fórmula (I), na qual -X- representa um grupo $-CON(R_7)-$;

- seja por um isotiocianato de fórmula $R_2N=C=S$(VIII), quando se deve preparar um composto de fórmula (I) na qual -X- representa um grupo -CSNH-.

Se for o caso, pode-se preparar um composto de fórmula (IC) ou (ID) no qual $R_7$ representa um grupo ($C_1$-$C_4$) alquila por uma reação de alquilação sobre o composto correspondente de fórmula (I), na qual $R_7$ representa um átomo de hidrogênio.

Eventualmente, transforma-se o composto de fórmula (I) em um de seus sais de adição a um ácido.

Quando se trata um composto de fórmula (II) com o próprio ácido de fórmula (III), opera-se em presença de um agente de acoplamento

utilizado em química peptídica, tal como o 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (BOP) ou o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfônio (PyBOP) ou tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, em presença de uma base, tal como a tietilamina, a N,N-diisopropiletilamina ou a 4-dimetilaminopiridina, em um solvente tal como o diclorometano, o dicloroetano, o N-N-dimetilformamida ou o tetrahidrofurano a uma temperatura compreendida entre -10 °C e a temperatura de refluxo do solvente.

Como derivado funcional do ácido (III), pode-se utilizar o cloreto de ácido, o anidrido, um anidrido misto, um éster alquílico em $C_1$-$C_4$, no qual alquila é linear ou ramificada, um éster ativado, por exemplo o éster de p-nitrofenila.

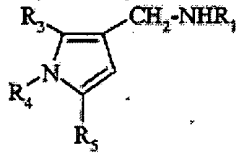
Assim, no processo, de acordo com a invenção, pode-se fazer também reagir o cloreto do ácido obtido por reação do cloreto de tionila ou do cloreto de oxalila sobre o ácido de fórmula (III) com o composto de fórmula (II), em um solvente, tal como um solvente clorado (o diclorometano, o dicloroetano, o clorofórmio, por exemplo), um éter (tetrahidrofurano, dioxano, por exemplo), ou uma amida (N,N-dimetilformamida, por exemplo) sob uma atmosfera inerte, a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente, em presença de uma amina terciária, tal como a tietilamina, a N-metilmorfolina ou a piridina.

Uma variante consiste em preparar o anidrido misto do ácido de fórmula (III) por reação do cloroformiato de etila com o ácido de fórmula (III), em presença de uma base, tal como a tietilamina, e fazê-lo reagir com o composto de fórmula (II), em um solvente tal como o diclorometano, sob uma atmosfera inerte, à temperatura ambiente, em presença de uma base, tal como a tietilamina.

Quando se trata um composto de fórmula (II) com um halogeneto de sulfonila de fórmula (IV), opera-se em presença de uma base, tal como trietilamina ou a diisopropiletilamina, em um solvente, tal como o diclorometano ou o tetrahidrofurano e a uma temperatura compreendida entre a tem-

do solvente seguido de uma hidrólise ácida.

Os compostos de fórmula (II) na qual $R_6$ e o hidrogênio, são novos e constituem um aspecto posterior da presente invenção. Assim, a presente invenção tem também por objeto os compostos de fórmula (I):

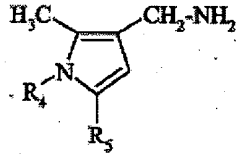


(II bis)

na qual:

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_3$)alquila;
- $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$) cicloalquila;
- $R_4$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_mAlk$;
- $R_5$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_mAlk$;
- m representa 0,1 ou 2;
- Alk representa uma ($C_1$-$C_4$)alquila.

Particularmente a presente invenção é relativa compostos de fórmula:



(II ter)

na qual:

- $R_4$ e $R_5$ representam cada um independentemente um do outro uma 2,4-diclorofenila e uma 4-clorofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-bromofenila ou uma 2,4-diclorofenila e um 4-metoxifenila.

Os compostos de fórmula (III) são conhecidos.

Os compostos de fórmula (IV) estão disponíveis no comércio ou

descritos na literatura, ou podem ser preparados segundo métodos que aí são descritos tais como em J. Org. Chem. USSR, 1970, 6, 2454-2458; J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008; J. Med. Chem., 1977, 20(10), 1235-1239; EP0469984; WO95/18105.

Por exemplo os compostos de fórmula (IV) podem ser preparados por halogenação dos ácidos sulfônicos correspondentes ou de seus sais, por exemplo de seus sais de sódio ou de potássio. A reação é feita em presença de um agente halogenante, tal como o oxicloreto de fósforo, o cloreto de tionila, o tricloreto de fósforo, o tribrometo de fósforo, ou o pentacloreto de fósforo, sem solvente ou em um solvente, tal como o hidrocarboneto halogenado ou a N-N-dimetilformamida e a uma temperatura compreendida entre
-10°C e 200°C.

Os compostos de fórmula (V), (VII), (VIII) e (IX) são conhecidos ou são preparados segundo métodos conhecidos.

Os EXEMPLOS seguintes descrevem o preparo de certos compostos, conforme a invenção. Esses exemplos não são limitativos e apenas ilustram a presente invenção. Os números dos compostos exemplificados remetem àqueles dados na TABELA I a seguir, que ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns compostos, de acordo com a invenção.

Nos preparos e nos exemplos são utilizadas as seguintes abreviações:

éter: éter dietílico

éter iso: éter diisopropílico

DMSO: dimetilsulfóxido

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio

DCM: diclorometano

AcOEt: acetato de etila

DIPEA: diisopropiletilamina

LAH: hidreto de lítio e de alumínio

DBU: 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno

TFA: ácido trifluoroacético

Éter clorídrico 2N: solução 2N de ácido clorídrico em éter dietílico

F: ponto de fusão

TA: temperatura ambiente

Eb: temperatura de ebulição

CLHP: cromatografia líquida de alta performance

Sílica H: sílica-gel 60 H comercializada por Merck (DARMSTAD)

Solução tampão pH = 2: solução de 16,66 g de $KHSO_4$ e 32,32 g de $K_2SO_4$ em 1 litro de água.

Os espectros de ressonância magnética nuclear do próton (RMN $^1H$) são registrados a 200 MHz no DMSO-$d_6$. Os deslocamentos químicos $\delta$ são expressos em partes por milhão (ppm). Para a interpretação dos espectros, são utilizadas as seguintes abreviações: s: singular, d: dobro, t: triplo, q: quádruplo, m: maciço, mt: múltiplo, se: singular alargado, dd: dobro desdobrado.

Os compostos, de acordo com a invenção, são analisados por acoplamento LC/UV/MS (cromatografia líquido/detecção UV/espectrometria de massa). Mede-se o pico molecular ($MH^+$) e o tempo de retenção (tr) em minutos.

<u>Condição A:</u>

Utiliza-se uma coluna Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, a 30 °C, vazão 0,4 ml/minuto.

O eluente é composto conforme a seguir:

- solvente A: 0,005% de ácido trifluoroacético (TFA) na água com pH 3,15;

- solvente B: 0,005% de TFA em acetonitrila.

Gradiente:

| Tempo (minutos) | % A | % B |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 10 | 10 | 90 |
| 15 | 10 | 90 |
| 16 | 100 | 0 |
| 20 | 100 | 0 |

A detecção UV é efetuada a $\lambda$ = 210 nM e a detecção de massa em modo de ionização química ESI positivo.

Condição MS 5

Utiliza-se uma coluna XTERRA MS C18 de 2,1 x 30 mm, 3,5 µm, a vazão 1 ml/minuto.

O eluente é composto conforme a seguir:

- solvente A: 0,025% de TFA em água;
- solvente B: 0,025% de TFA em acetonitrila

Gradiente:

| Tempo (min.) | % A | % B |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 2 | 0 | 100 |
| 2,7 | 0 | 100 |
| 2,75 | 100 | 0 |

A detecção UV é efetuada por um detector com barra de diodos entre 210 e 400 nm e a detecção de massa em modo ESI positivo.

Condição MS 2:

Utiliza-se uma coluna XTerra MS C18 de 2,1 x 30 mm; 3,5 µm; a 30 °C, vazão 0,8 ml/minuto.

O eluente é composto conforme a seguir:

- solvente A: 0,025% de ácido trifluoroacético (TFA) em água;
- solvente B: 0,025% de TFA em acetonitrila;

Gradiente:

| Tempo (min) | % A | % B |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 2 | 0 | 100 |
| 2,7 | 0 | 100 |
| 2,75 | 100 | 0 |

D) 1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

20 g de ácido obtido na etapa precedente e 9,7 g de 1,1'-carbonil bis(1H-imidazol) são solubilizados em 250 ml de DMF anidro. A mistura é agitada durante 1 hora à TA, depois se faz borbulhar o amoníaco gasoso na solução durante duas horas e trinta minutos. Após concentração, o bruto é purificado por cromatografia sobre gel de alumina. São obtidos 16,9 g de um sólido branco correspondente ao amido esperado.

LC/MS: $MH^+$ = 379, tr = 9,82 (Condição A).

E) Cloreto de [1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metanaminio

A 0°C, 200 ml de uma solução de 14 g do composto obtido na etapa precedente em THF, são acrescentados, gota a gota a uma suspensão de LAH em 200 ml de THF anidro. Depois, a mistura é levada a 60-70 °C durante 30 minutos. Após resfriamento, são acrescentados 10 ml de água. A solução é filtrada e o filtrado é acidificado ao éter clorídrico. Após concentração e secagem na estufa, são obtidos 9,7 g do composto esperado sob a forma de um sólido branco.

RMN(1H): 2,1 ppm: s: 3H; 3,9 ppm: s: 2H; 6,55 ppm: s: 1H; 7,05-7,55 ppm: m: 7H; 8,35 ppm: s: 3H.

LC/MS: $MH^+$ = 364, tr = 9,04 (Condição A).

Preparo 2.

Cloreto de [1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metanaminio. $MH^+$ = 364, tr = 7,23 (Condição A).

Preparo 3.

Cloridrato de [1-(4-metoxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metanaminio.

Esses compostos são obtidos em utilização de um modo de operacional semelhante ao descrito no preparo 1.

Pode-se também utilizar o modo operacional apresentado a seguir.

Preparo 4.

Cloridrato de 1-(2,4-dicloro fenil)-5- (4-cloro fenil) -2-metil -1H-pirrol -3-il] metanamínio.

Esse composto é preparado do seguinte modo operacional descrito acima para as etapas A, B, C e D. A última etapa é realizada conforme a seguir:

uma solução de 6,5 g de 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida em 20 ml de THF é levada ao refluxo, depois são acrescentados, gota a gota, 5,3 ml de complexo de boro-hidreto-dimetil -sulfeto e mantêm-se o aquecimento ao refluxo durante 48 horas. Resfria-se o meio reacional à temperatura ambiente e são acrescentados 50 ml do metanol, gota a gota. O meio reacional é evaporado a seco, depois são acrescentados gota a gota 34 ml de uma solução de éter clorídrico (1N) e deixa-se durante 30 minutos sob agitação à temperatura ambiente. O composto obtido é filtrado e lavado com éter. São obtidos 4,4 g do composto esperado.

EXEMPLO 1: Composto N° 1

N-((5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il)-4-(trifluorometil)-benzamida.

Solubiliza-se 0,9 g do composto do preparo 1 em 28 ml de DCM, em presença de 0,94 ml de trietilamina. É acrescentado 0,51 ml de cloreto de ácido 4-trifluorometilbenzóico e deixa-se durante 24 horas sob agitação à TA. Evapora-se a seco, depois se purifica por cromatografia para ser obtido 0,6 g do composto esperado sob a forma sólida.

EXEMPLO 2: Composto N° 5

3-cloro-N-((1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il)metil)benzenossulfonamida.

Solubiliza-se 0,9 g do composto do preparo 2 em 20 ml de DCM, em presença de 0,74 ml de trietilamina; é acrescentado 0,58 mg de 3-clorobenzenossulfonila e deixa-se durante 20 horas sob agitação à TA. Derrama-se o meio reacional no pentano. O composto esperado se precipita.

depois são evaporadas. São dissolvidos os produtos formados em cada poço por acréscimo de 500 µl de AcOEt, são acrescentados 400 µl de $Na_2CO_3$ 0,1 M e as placas são agitadas. Após decantação, transferem-se 430 ml da fase aquosa, são acrescentados 300 µl de NaCl a 5% e agitam-se as placas. Após decantação, são transferidos 350 µl de fase aquosa, retiram-se 20 µl para análise por LC/UV/MS e evapora-se o resto sob vácuo para se obter o composto esperado.

EXEMPLO 6:

Certos compostos de fórmula (IC) na qual -X- = CONH- são preparados por química combinatória, segundo o processo descrito a seguir:

dissolvem-se os compostos de fórmula (II) no DMF à concentração de 0,1 M em presença de 3 equivalentes de DIPEA. Em cada poço de 2 ml, colocam-se 300 µl dessas soluções e são acrescentados 120 µl de uma solução contendo o composto isocianato de fórmula (IX) correspondente no THF à concentração de 0,25 M. As placas são agitadas à TA durante 16 horas. São dissolvidos os produtos formados em cada poço por acréscimo de 500 µl de AcOEt, são acrescentados 400 µl de $Na_2CO_3$ 0,1 M e as placas são agitadas. Após decantação, transferem-se 430 ml de fase aquosa, são acrescentados 300 µl de NaCl a 5% e agitam-se as placas. Após decantação, são transferidos 350 µl de fase aquosa, retiram-se 20 µl para análise por LC/UV/MS e evapora-se o resto sob vácuo para se obter o composto esperado.

EXEMPLO 7:

Certos compostos de fórmula (ID) na qual -X- = CSNH- são preparados por química combinatória, segundo o processo descrito a seguir:

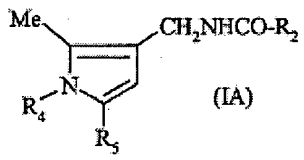
dissolvem-se os compostos de fórmula (II) no DMF à concentração de 0,1 M em presença de 3 equivalentes de DIPEA. Em cada poço de 2 ml, colocam-se 300 µl dessas soluções e são acrescentados 120 µl de uma solução contendo o composto isotiocianato de fórmula (VIII) correspondente no THF à concentração de 0,25 M. As placas são agitadas à TA durante 16 horas. São dissolvidos os produtos formados em cada poço por acréscimo de 500 µl de AcOEt, são acrescentados 400 µl de $Na_2CO_3$ 0,1 M e as placas

são agitadas. Após decantação, transferem-se 430 ml de fase aquosa, são acrescentados 300 µl de NaCl a 5% e agitam-se as placas. Após decantação, são transferidos 350 µl de fase aquosa, retiram-se 20 µl para análise por LC/UV/MS e evapora-se o resto sob vácuo para se obter o composto esperado.

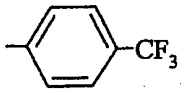
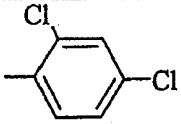
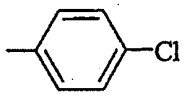
Procedendo-se de acordo com os exemplos acima, são preparados os compostos segundo a invenção de fórmula IA, IB, IC, ID, reunidos nas tabelas I, II, III e IV a seguir.

Nessas tabelas Me, Et, Pr, iP, tBu representam respectivamente os grupos metila, etila, propila, isopropila, e terc-butila.

Tabela I




(IA)

| Compostos Nº | $R_2$ | $R_4$ | $R_5$ | Condições de Caracterização |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  |  |  | F = 75°C<br>$MH^+$ = 537<br>tr = 12,05<br>A |

objeto medicamentos que compreendem um composto de fórmula (I), ou um sal de adição deste a um ácido farmaceuticamente aceitável ou ainda um solvato ou um hidrato do composto de fórmula (I).

Assim, os compostos, de acordo com a invenção, podem ser utilizados no ser humano ou no animal, no tratamento ou na prevenção de doenças que implicam os receptores aos canabinóides $CB_1$.

Por exemplo e de maneira não limitativa, os compostos de fórmula (I) são úteis como medicamentos psicotrópicos, notadamente para o tratamento dos distúrbios psiquiátricos, incluindo a ansiedade, a depressão, as alterações do humor, a insônia, os distúrbios delirantes os distúrbios obsessionais, as psicoses em geral, a esquizofrenia, os distúrbios da atenção e da hiperatividade (TDAH) nas crianças hipercinéticas (MBD), assim como para o tratamento dos distúrbios ligados à utilização de substâncias psicotrópicas, notadamente no caso de um abuso de uma substância e/ou de dependência de uma substância, aí incluída a dependência alcóolica e dependência nicotínica.

Os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, podem ser utilizados como medicamentos para o tratamento da enxaqueca, do estresse, das doenças de origem psicossomática, das crises de ataques de pânico, da epilepsia, dos transtornos do movimento, em particular disquinésias ou o Mal de Parkinson, dos tremores e da distonia.

Os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, podem ser utilizados como medicamentos para o tratamento dos distúrbios mnésicos, cognitivos, em particular no tratamento das demências senis, do Mal de Alzheimer, assim como no tratamento dos transtornos da atenção ou da vigilância. Além disso, os compostos de fórmula (I) podem ser úteis como neuroprotetores no tratamento da isquemia, dos traumatismos cranianos e no tratamento das doenças neurodegenerativas: incluindo a coréia, a coréia de Huntington, a síndrome de Tourrette.

Os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, podem ser utilizados como medicamentos no tratamento da dor: as dores neuropáticas, as dores agudas periféricas, as dores crônicas de origem inflamatória.

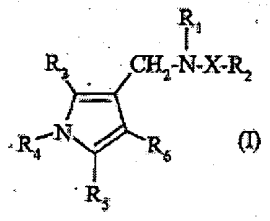
Os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, podem ser utilizados como medicamentos no tratamento dos transtornos do apetite, da apetência (para os açúcares, carboidratos, drogas, álcoois ou qualquer substância apetitosa) e/ou comportamentos alimentares, notadamente para o tratamento da obesidade e da bulimia, assim como para o tratamento do diabetes de tipo II ou diabetes não insulino- dependente e para o tratamento das dislipidemias, da síndrome metabólica. Assim, os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, são úteis no tratamento da obesidade e dos riscos associados à obesidade, notadamente os riscos cardiovasculares. Além disso, os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, podem ser utilizados como medicamentos no tratamento dos distúrbios gastrointestinais, diarréicos, das úlceras, dos vômitos, vesicais e urinários, de origem endocriniana, cardiovasculares, da hipotensão, do choque hemorrágico, do choque séptico, da cirrose crônica do fígado, da esteatose hepática, da esteato-hepatite, da esteato-hepatite não alcoólica, da asma, da síndrome de Raynaud, do glaucoma, dos distúrbios da fertilidade, da interrupção voluntária da gravidez, do parto prematuro, dos fenômenos inflamatórios, das doenças do sistema imunitário, em particular auto-imunes e neuroinflamatórias, tal como a artrite reumatóide, a artrite reacional, as doenças que acarretam uma desmielinização, a esclerose em placa, doenças infecciosas e virais, tais como as encefalites, acidentes vasculares cerebrais, assim como medicamentos para a quimioterapia anticancerosa, para o tratamento da síndrome de Guillain-Barré e para o tratamento da osteoporose.

De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula (I) são particularmente úteis para o tratamento dos distúrbios psicóticos, em particular a esquizofrenia, os transtornos da atenção e da hiperatividade (TDAH) nas crianças hiperquinéticas (MBD); para o tratamento dos distúrbios do apetite e da obesidade; para o tratamento dos déficit mnésicos e cognitivos; para o tratamento da dependência alcóolica, da dependência nicotínica, isto é, para a eliminação da dependência alcóolica e para a eliminação da dependência tabágica.

Mais particularmente, os compostos de fórmula (I), de acordo

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I):



(I)

na qual:

- X representa um grupo $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $-SO_2-$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N(R_7)-$, $-\overset{S}{\overset{\|}{C}}-N(R_7)-$;

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_3$)alquila;

- $R_2$ representa:

* uma ($C_1$-$C_{12}$)alquila não substituída ou substituída por um ou vários substituintes escolhidos independentemente dentre uma hidroxila, ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi;

* um radical carbocíclico não aromático em ($C_3$-$C_{12}$) não substituído ou substituído uma ou várias vezes por uma ($C_1$-$C_3$)alquila ou ($C_1$-$C_3$)alcóxi;

* uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquilmetila não substituída ou substituída uma ou várias vezes sobre o carbociclo por uma ($C_1$-$C_3$)alquila ou um ($C_1$-$C_3$)alcóxi;

* uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um ciano, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um radical di($C_1$-$C_4$)alquilamino, um grupo $S(O)_mAlk$, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, ou dentre um radical fenila, pirrol-1-ila, imidazolila, piridila, pirazolila, esses radicais sendo não substituídos ou substituídos uma ou várias vezes por uma ($C_1$-$C_4$)alquila;

* uma benzodioxolila, uma di-hidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila;

* uma metila substituída por uma benzodioxolila, uma di-hidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila;

* uma 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por uma ($C_1$-$C_4$)alquila;

* uma benzila não substituída ou substituída sobre a fenila uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou trifluorometóxi, e não substituído em alfa ou substituído em alfa por um radical pirrolila ou fenóxi;

* uma benzidrila; uma benzidrilmetila;

* uma fenetila não substituída ou substituída sobre a fenila por um halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)Alk ou um radical trifluorometila;

* um radical heterocíclico aromático escolhido dentre tienila, furila, pirrolila, piridila, pirazolila, oxazolila imidazolila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um ou vários substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi;

* uma metila substituída por um radical heterocíclico escolhido independentemente dentre tienila, furila, pirrolila, piridila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, esse radical sendo não substituído ou substituído por um ou vários substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila;

* uma indolila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi um grupo $S(O)_mAlk$, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, uma fenila;

* uma benzotiazolila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila, um radical trifluorometóxi, um grupo $S(O)_mAlk$, um grupo ($C_1$-$C_4$)alquilcarbonila, uma fenila;

* uma metila substituída por uma ou duas ($C_1$-$C_4$)alquila e por um radical fenóxi ou pirrol-1-ila, esse radical sendo não substituído ou substi-

tuído por um halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila ou um trifluorometila;

- $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquila;

- $R_4$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_mAlk$;

- $R_5$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_mAlk$;

- $R_6$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_5$)alquila;

- $R_7$ representa um átomo de hidrogênio ou uma ($C_1$-$C_3$)alquila;

- m representa 0,1 ou 2;

- Alk representa uma ($C_1$-$C_4$)alquila; assim como seus hidratos ou seus solvatos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I) na qual:

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio;

- e/ou $R_3$ representa uma metila;

- e/ou $R_4$ e $R_5$ representam cada um independentemente do outro uma 2,4-diclorofenila e uma 4-clorofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-bromofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-metoxifenila;

- $R_6$ representa um átomo de hidrogênio;

- $R_2$ e X têm um dos valores como definidos na reivindicação 1 para os compostos de fórmula (I);

- e/ou $R_7$ representa um átomo de hidrogênio;

assim como seus hidratos ou seus solvatos.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I), na qual:

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio;

- $R_3$ representa uma metila;

- $R_4$ representa uma 4-metoxifenila, uma 4-clorofenila, uma 4-metoxifenila, ou uma 2,4-diclorofenila;

- $R_5$ representa uma 4-clorofenila, uma 4-metoxifenila, ou uma 2,4-diclorofenila;

- $R_6$ representa um átomo de hidrogênio;

- X representa um grupo -CO-, -$SO_2$, -CONH- ou CSNH-;

- $R_2$ representa um grupo escolhido dentre uma clorofenila, uma trifluorometilfenila, uma metoxifenila, uma cianofenila, uma 2-fenilfenila, uma trifluorometilbenzila, uma hept-4-ila, uma cicloheptila, uma 3,3,3-trifluoro-2-hidróxi-2-metilpropila, uma 2,2-dimetil-1(1H-pirrol-1-il)propila, uma indol-2-ila, uma 5-metil-2-trifluorometil fur-3-ila, uma 1-etil-3-tercbutilpirrol-5-ila, uma fenetila, uma 1,2,3,4-tetra-hidronaft-2-ila, uma 1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ila; assim como seus hidratos ou seus solvatos.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é escolhido dentre:

- o N-{[5-(2,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metil}-5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida;

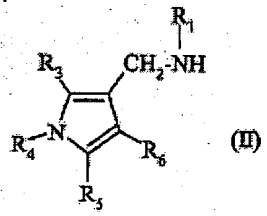
- o N-{[1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metil}-3-cianobenzeno-sulfonamida;

- o N-{[1-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]metil}-3-metoxibenzeno-sulfonamida;

assim como seus hidratos ou seus solvatos.

5. Processo de preparo de um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de:

tratar-se um composto de fórmula:




(II)

na qual $R_1$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ e $R_6$ são tais como definidos para um composto de fórmula (I):

- seja por um ácido ou um derivado funcional desse ácido de

fórmula:

$HOOC-R_2$ (III)

na qual $R_2$ é tal como definido, na reivindicação 1, para um composto de fórmula (I), quando se deve preparar um composto de fórmula (I), na qual -X- representa um grupo -CO-;

- seja por um halogeneto de sulfonila de fórmula:

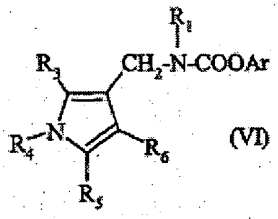
$Hal-SO_2-R_2$ (IV)

na qual $R_2$ é tal como definido na reivindicação 1, para um composto de fórmula (I) e Hal representa um átomo de halogênio, preferencialmente o cloro, quando se deve preparar composto de fórmula (I) na qual -X- representa um grupo $-SO_2-$;

- seja para um halogenoformiato de fórmula:

HalCOOAr (V)

na qual Hal representa um átomo de halogênio e Ar representa uma fenila ou uma 4-nitrofenila para se obter um composto intermediário de fórmula:




(VI)

na qual $R_1$, $R_3$, $R_4$, $R_5$ e $R_6$ são tais como definidos na reivindicação 1, para um composto de fórmula (I), que se faz reagir em seguida com uma amina de fórmula:

$HN(R_7)R_2$ (VII)

na qual $R_2$ e $R_7$ são tais como definidos na reivindicação 1, para um composto de fórmula (I), quando se deve preparar um composto de fórmula (I), na qual -X- representa um grupo $-CON(R_7)-$;

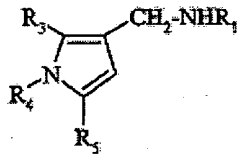
- seja por um isotiocianato de fórmula

$R_2N=C=S$(VIII)

na qual $R_2$ é tal como definido na reivindicação 1, para um composto de fórmula (I), quando se deve preparar um composto de fórmula (I) na qual -X- representa um grupo -CSNH-.

6. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmu-

la:



(II bis)

na qual:

- $R_1$ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo ($C_1$-$C_3$)alquila;

- $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$) cicloalquila;

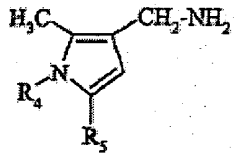
- $R_4$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_mAlk$;

- $R_5$ representa uma fenila não substituída ou substituída uma ou várias vezes por substituintes escolhidos independentemente dentre um átomo de halogênio, uma ($C_1$-$C_4$)alquila, um ($C_1$-$C_4$)alcóxi, um radical trifluorometila ou um grupo $S(O)_mAlk$;

- m representa 0,1 ou 2;

- Alk representa uma ($C_1$-$C_4$)alquila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



(II ter)

na qual:

- $R_4$ e $R_5$ representam cada um independentemente um do outro uma 2,4-diclorofenila e uma 4-clorofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-bromofenila ou uma 2,4-diclorofenila e uma 4-metoxifenila.

8. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um hidrato ou um solvato de um composto de fórmula (I).

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma

das reivindicações 1 a 4, ou um hidrato ou um solvato desse composto, assim como pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

10. Uso de um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é para o preparo de um medicamento destinado ao tratamento e à prevenção das alterações do apetite, dos distúrbios gastrointestinais, dos fenômenos inflamatórios, das doenças do sistema imunitário, dos distúrbios psicóticos, da dependência alcoólica, da dependência nicotínica.

PI0608866-0

## RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE 1,5-DIARILPIRROL, O RESPECTIVO PREPARO, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO".**

A presente invenção refere-se a compostos correspondentes a fórmula (I), na qual: - X representa um grupo: fórmula (II); - $R_1$ e $R_6$ representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila; - $R_2$ representa um radical escolhido dentre ($C_1$-$C_{12}$)alquila; - um radical carbocíclico não aromático em ($C_3$-$C_{12}$); uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquilmetila; uma fenila, uma benzila, uma benzidrila, uma benz-hidrilmetila, uma fenetila, uma benzodioxolila, uma di-hidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila; uma metila substituída por uma benzodioxolila, uma dihidrobenzofuranila, uma di-hidrobenzodioxinila; uma 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenila não substituída ou substituída; um radical heterocíclico, uma indolila, uma benzotiazolila não substituída ou substituída; esses radicais sendo não substituídos ou substituídos; - $R_3$ representa uma ($C_1$-$C_5$)alquila ou uma ($C_3$-$C_7$)cicloalquila; $R_4$ e $R_5$ representam uma fenila não substituída ou substituída. Processo de preparo e aplicação em terapêutica.