



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

(11) PI 0718436-0 B1



(22) Data do Depósito: 27/10/2007

(45) Data de Concessão: 17/11/2020

(54) Título: COMPOSTOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR B1 DA BRADICININA DERIVADOS DE FENILSULFAMOILBENZAMIDA, PROCESSO PARA PREPARAR OS MESMOS, USO DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 207/08; A61K 31/18; A61P 29/00; C07D 207/26; C07D 211/16; (...).

(30) Prioridade Unionista: 27/10/2006 HU P06 00808.

(73) Titular(es): RICHTER GEDEON NYRT.

(72) Inventor(es): ISTVÁN VÁGÓ; GYULA BEKE; ÉVA BOZÓ; SÁNDOR FARKAS; KATALIN HORNOK; GYÖRGY KESERÜ; ÉVA SCHMIDT; ÉVA SZENTIRMAY; MÓNIKA VASTAG.

(86) Pedido PCT: PCT HU2007000102 de 27/10/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/068540 de 12/06/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/04/2009

(57) Resumo: NOVOS DERIVADOS DE BENZAMIDA COMO ANTAGONISTAS DA BRADICININA. A presente invenção se refere aos novos derivados de fenilsulfamoilbenzamida de fórmula (I), em que R1-R5 são conforme definidos nas reivindicações, e antípodas óticas ou racematos e/ou sais e/ou hidratos e/ou solvatos seus, os quais são antagonistas seletivos da bradicinina B1, aos processos para produzir esses compostos, às composições farmacêuticas contendo estes e aos seus usos na terapia ou prevenção de condições dolorosas e inflamatórias.

**"COMPOSTOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR B1 DA BRADICININA
DERIVADOS DE FENILSULFAMOILBENZAMIDA, PROCESSO PARA PREPARAR
OS MESMOS, USO DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se refere a novos derivados de fenilsulfamoila de fórmula (I) e aos antípodas óticos ou racematos e/ou sais e/ou hidratos e/ou seus solvatos, os quais são úteis no tratamento ou prevenção de processos dolorosos ou inflamatórios. A presente invenção também se refere aos processos para produzir compostos de fórmula (I) e às composições farmacológicas contendo os mesmos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] Quininas são peptídeos endógenos formados no plasma e nos tecidos periféricos em resposta aos danos teciduais ou infecção após a clivagem catalítica dos quininogênios pelas enzimas calicreína. Quininas desempenham um papel importante nos processos patofisiológicos que acompanham a dor e a inflamação. Suas ações biológicas são mediadas por dois receptores de membrana acoplados à proteína G, chamados de B1 e B2. Tanto os receptores B1 quanto B2 foram clonados [Biochem. Biophys. Res. Commun., 184 (1992) 260-268 e J.Biol.Chem., **269** (1994) 21583-21586] e os mecanismos regulando suas expressões, auto-manutenção e função de sinalização estão sob investigações intensas [Mol. Pharmacol., 56 (1999) 325-333 e J. Cell. Physiol. **193** (2002) 275-286].

[0003] O primeiro grupo de quininas, bradicinina (BK) e calidina (LysBK) preferivelmente agem através dos receptores B2 de estimulação constitutiva e

dessensibilização rápida, os quais são amplamente distribuídos em muitos tecidos. Por outro lado, seus metabólitos da carboxipeptidase ativos, o segundo grupo de quininas, desArg⁹BK (DABK) e LysdesArg⁹BK (LysDABK) ativam receptores B1 induzíveis e não-dessensibilizadores B1, os quais são raramente expressos sob condições não-patológicas. Geralmente os receptores B1 aparecem rapidamente depois de injúrias de várias naturezas (trauma tecidual, infecções, etc.). Deste modo, a suprarregulação do receptor B1 aparece como sendo parte de uma resposta generalizada que inclui a co-expressão local (eventualmente suprarregulação) de enzimas, receptores, autacóides, citocinas e quimiocinas que desempenham notoriamente papéis chaves nas respostas inicial e tardia de tecidos aos vários tipos de injúria.

[0004] Em modelos animais, foi demonstrado que existe uma mudança na dominância da função de B2 para B1 nos estados inflamatórios crônicos. Enquanto o receptor B2 está implicado na fase aguda da resposta inflamatória e de dor, o receptor B1 está envolvido na fase crônica dessa resposta. O envolvimento dos receptores de quinina na inflamação e transdução da dor tem sido suportado pelos resultados dos estudos em camundongos sem receptores B1 de bradicinina. Camundongos deficientes do receptor B1 são diferentes dos camundongos do tipo selvagem em funções sensoriais, exibindo limiares analgésicos aumentados aos estímulos químicos nocivos e de calor, e redução drástica no acúmulo de leucócitos polimorfonucleares nos sítios de inflamação [PNAS, 97 (2000) 8140-8145 e Neuropharmacology 41 (2001) 1006-1012]. Além disso, a descoberta mais original nos camundongos deficientes de receptor B1 foi a evidência direta

para um papel dos receptores de quinina centrais na nocicepção, sugerindo que a hipoalgesia vista nos camundongos nocaute de receptor B1 é parcialmente devido à sensibilização central reduzida na medula espinal. Entretanto, independentemente das alterações acima, camundongos nocaute B1 foram aparentemente normais, sem quaisquer alterações patológicas aparentes.

[0005] Independentemente da evidência de expressão basal dos receptores B1 na periferia, recentemente cada vez mais evidências demonstram que os receptores B1 são constitutivamente expressos "centralmente" em alguns elementos neuronais, incluindo a medula espinal e algumas estruturas maiores, da mesma forma. A função desses receptores não é clara, porém eles têm sido implicados na transmissão de dor e hiperalgesia. Conseqüentemente, acredita-se que os antagonistas do receptor B1 sejam úteis no alívio de dor, não somente através dos sítios periféricos como também para ter possivelmente um espectro mais amplo dos efeitos analgésicos se eles bloquearem os receptores B1 centrais da mesma forma [NeuroReport 11 (2000) 4003-4005; NeuroReport, 12 (2001) 2311-2313; Neuroscience 107 (2001) 665-673 e Neuroscience Letters 294 (2000) 175-178].

[0006] Com base em dados científicos, os receptores de bradicinina estão envolvidos na mediação da dor e hiperalgesia de várias formas. Os antagonistas do receptor B1 podem ter diversos modos de ação. Eles têm (1) efeitos indiretos ("periféricos") nos nociceptores através da inibição da liberação de outros mediadores algogênicos. N. B. Os receptores B1 aparecem na indução inflamatória nas células adjacentes aos neurônios sensoriais (macrófagos,

fibroblastos ou células endoteliais) e estão envolvidos na liberação de mediadores (prostaglandinas, citocinas e óxido nítrico) que sensibilizam ou ativam os nociceptores. (2) efeitos diretos ("periféricos" nos nociceptores expressando os receptores B1 (constitutivamente) ou na indução e (3) efeitos "centrais" no processamento da dor no chifre dorsal superficial da medula espinal.

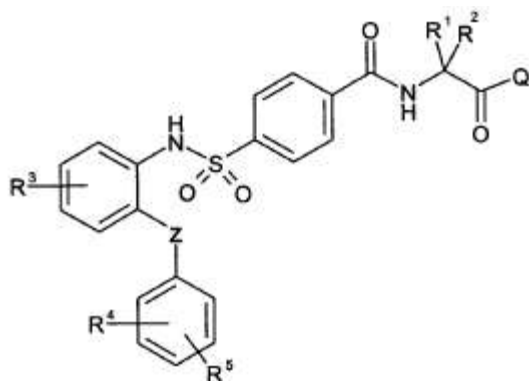
[0007] Conseqüentemente, um antagonista do receptor da bradicinina B1 não-peptídico oralmente ativo poderia ser um agente terapêutico potencial no tratamento da dor inflamatória crônica.

[0008] Várias patentes e pedidos de patente descrevem os antagonistas do receptor da bradicinina B1, os quais têm diferentes estruturas químicas. Tais documentos são, por exemplo, os seguintes pedidos de patentes internacionais: WO200075107, WO02076964, WO04054584, WO02099388, WO05004810.

RESUMO DA INVENÇÃO

[0009] Nós descobrimos uma classe de derivados de benzamida os quais têm alta afinidade por receptores B1 da bradicinina e seletivamente nos receptores B2 de bradicinina. A seletividade é particularmente importante, uma vez que os efeitos colaterais indesejados dos compostos são muito menos pronunciados.

[0010] A presente invenção se refere a novos derivados de fenilsulfamoilbenzamida de fórmula (I)



(I)

em que

R^1 é átomo de hidrogênio ou um grupo alquil C_1-C_4 ;

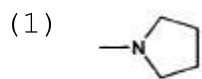
R^2 é selecionado de (1) átomo de hidrogênio; (2) grupo alquil linear ou ramificado C_1-C_6 ; (3) $-(CH_2)_n-NH_2$; (4) $-(CH_2)_n-OH$; (5) $-(CH_2)_n-CO-NH_2$; (6) $-(CH_2)_n-COOR^c$; (7) benzil opcionalmente substituído com um ou mais grupos hidroxila ou átomo de halogênio; ou

R^1 , R^2 e o átomo de carbono ao qual eles estão ligados juntos formam um anel cicloalquílico de 3 a 7 membros;

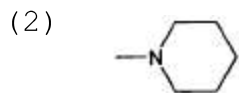
R^3 , R^4 e R^5 são independentemente um do outro átomo de hidrogênio; átomo de halogênio; ciano; nitro; amino; ou amino substituído com um ou mais grupos alquil C_1-C_4 ; trifluormetil; alquil C_1-C_4 ; alcóxi C_1-C_4 . trifluormetóxi; alcoxicarbonil C_1-C_4 ; $-C(=O)-NH_2$ ou grupo hidroxila;

Z é selecionado de (1) uma ligação simples; (2) de átomo de oxigênio; (3) de grupo CH_2 ; (4) de grupo CO ; (5) de grupo NR^c ; (6) de átomo de S; (7) de grupo SO_2 ;

Q é selecionado de

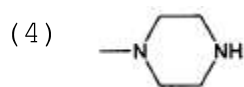
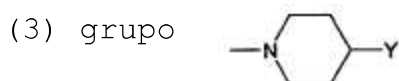


, opcionalmente substituído com o grupo $-(CH_2)_m-OH$, ou o grupo $-(CX_2)_n-X-P$;

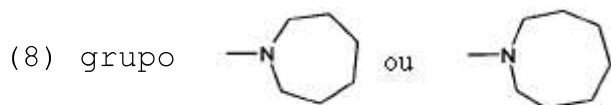
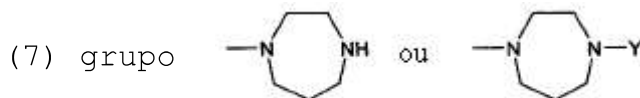
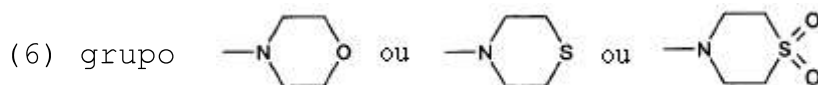


, opcionalmente substituído com um ou mais

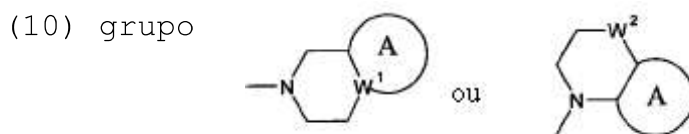
grupos alquil C₁-C₄, um ou mais átomos de halogênio, grupo -(CH₂)_m-OH, grupo -(CH₂)_m-NH₂, grupo -(CH₂)_m-CO-NH₂, grupo trifluormetil, grupo oxo, grupo -(CH₂)_m-CN; grupo -NH-CO-(alquil C₁-C₄), grupo -NH-SO₂-(alquil C₁-C₄), grupo -(CH₂)_m-COOR^c, grupo CO-NR^cR^d, grupo -(alcóxi C₁-C₄), grupo -NH-CO-(CH₂)_m-CF₃, grupo -NH-SO₂-CH₂CF₃;



, opcionalmente substituído com o grupo oxo, grupo -SO₂-(alquil C₁-C₄), grupo alquil C₁-C₄, grupo -CO-(alquil C₁-C₄), grupo -(CH₂)_m-O-(CH₂)_m-OH, grupo -(CH₂)_m-OH, grupo -SO₂-NR^cR^d, grupo -CO-NR^cR^d;



, opcionalmente substituído com o grupo -(CH₂)_m-OH



(11) grupo



Y é selecionado de (1) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{R}^b$; (2) grupo $(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{P}$;

n é um número inteiro de 0 a 6;

m é um número inteiro de 0 a 3;

X é selecionado de (1) ligação simples; (2) átomo de oxigênio; (3) grupo $-\text{CO}-\text{NR}^c$; (4) grupo CO ou SO_2 ;

P é selecionado de (1) grupo fenil, opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, hidroxila, ciano, amino ou grupo alquil C_1-C_4 ; (2) um anel de 4 a 7 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S, SO_2 e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, hidroxila, ciano, amino ou grupo alquil C_1-C_4 ; (3) grupo cicloalquil C_5-C_8 ;

R^a e R^b são (1) átomo de hidrogênio, com a condição de que R^a e R^b não podem ser simultaneamente átomo de hidrogênio; (2) grupo alquil C_1-C_6 linear ou ramificado; (3) R^a , R^b e o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados juntos formam um anel de 4 a 7 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático contendo de 0 a 3 heteroátomos (além do átomo de nitrogênio ao qual R^a e R^b estão ligados) selecionados de O, S, SO_2 e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, ciano, hidroxila ou grupo alquil C_1-C_4 ;

R^c é átomo de hidrogênio ou grupo alquil C_1-C_4 ;

R^d é átomo de hidrogênio, grupo alquil C_1-C_4 , grupo hidroxialquil C_1-C_4 , grupo cicloalquil C_3-C_8 ;

R^e é átomo de hidrogênio, grupo alquil C_1-C_4 , grupo benzil;

A é (1) um anel cicloalquil C_4-C_7 ; (2) um anel de 5 a 7

membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático contendo de 0 a 4 heteroátomos, incluindo W¹ selecionado de O, S, SO₂ e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, ciano, hidroxila, amino, fenil ou grupo alquil C₁-C₄;

B é um anel de 4 a 7 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S, SO₂ e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, ciano, hidroxila, amino, fenil ou grupo alquil C₁-C₄;

W¹ é um átomo de carbono, átomo de nitrogênio ou grupo CH;

W² é um átomo de oxigênio, átomo de enxofre, NH, CH₂ ou grupo SO₂;

e antípodas óticas ou racematos e/ou sais e/ou hidratos e/ou seus solvatos.

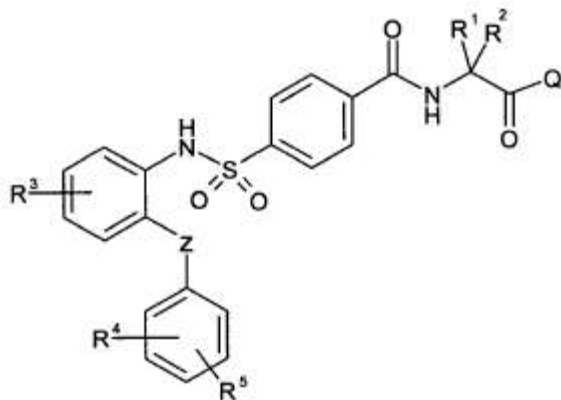
A invenção também se refere às composições farmacêuticas contendo os compostos de fórmula (I) ou antípodas óticas ou racematos ou sais ou hidratos ou solvatos seus como ingrediente ativo.

[0011] Além disso, os objetos da presente invenção são as sínteses dos compostos de fórmula (I) e a produção química e farmacêutica dos medicamentos contendo esses compostos, assim como os métodos de tratamento com esses compostos, o que significa a administração a um mamífero a ser tratado - incluindo humanos - de quantidades efetivas/quantidades dos compostos de fórmula (I) da presente invenção como tais como medicamento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0012] A presente invenção se refere aos novos

derivados de antagonistas receptores de bradicinina B1
derivados de fenilsulfamoilbenzamida de fórmula (I)



(I)

em que

R¹ é átomo de hidrogênio ou grupo alquil C₁-C₄;

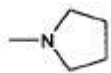
R² é selecionado de (1) átomo de hidrogênio; (2) grupo alquil linear ou ramificado C₁-C₆; (3) -(CH₂)_n-NH₂; (4) -(CH₂)_n-OH; (5) -(CH₂)_n-CO-NH₂; (6) -(CH₂)_n-COOR^c; (7) benzil opcionalmente substituído com um ou mais grupos hidroxila ou átomo de halogênio; ou

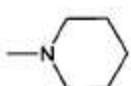
R¹, R² e o átomo de carbono ao qual eles estão ligados juntos formam um anel cicloalquílico de 3 a 7 membros;


R³, R⁴ e R⁵ são independentemente um do outro átomo de hidrogênio; átomo de halogênio; ciano; nitro; amino; ou amino substituído com um ou mais grupos alquil C₁-C₄; trifluormetil; alquil C₁-C₄; alcóxi C₁-C₄. trifluormetóxi; alcoxicarbonil C₁-C₄; -C(=O)-NH₂ ou grupo hidroxila;

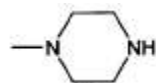
Z é selecionado de (1) uma ligação simples; (2) de átomo de oxigênio; (3) de grupo CH₂; (4) de grupo CO; (5) de grupo NR^c; (6) de átomo de S; (7) de grupo SO₂;

Q é selecionado de

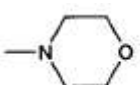
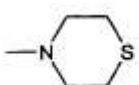
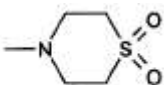
(1) , opcionalmente substituído com o grupo -(CH₂)_m-OH, ou o grupo -(CX₂)_n-X-P;

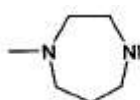
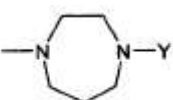
(2) , opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquil C₁-C₄, um ou mais átomos de halogênio, grupo -(CH₂)_m-OH, grupo -(CH₂)_m-NH₂, grupo -(CH₂)_m-CO-NH₂, grupo trifluormetil, grupo oxo, grupo -(CH₂)_m-CN; grupo -NH-CO-(alquil C₁-C₄), grupo -NH-SO₂-(alquil C₁-C₄), grupo -(CH₂)_m-COOR^c, grupo CO-NR^cR^d, grupo -(alcóxi C₁-C₄), grupo -NH-CO-(CH₂)_m-CF₃, grupo -NH-SO₂-CH₂CF₃;

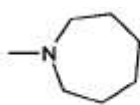
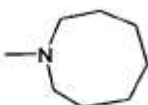
(3) grupo 

(4) , opcionalmente substituído com o grupo oxo, grupo -SO₂-(alquil C₁-C₄), grupo alquil C₁-C₄, grupo -CO-(alquil C₁-C₄), grupo -(CH₂)_m-O-(CH₂)_m-OH, grupo -(CH₂)_m-OH, grupo -SO₂-NR^cR^d, grupo -CO-NR^cR^d;

(5) grupo 

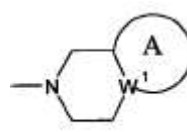
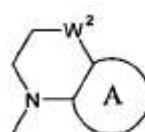
(6) grupo  ou  ou 

(7) grupo  ou 

(8) grupo  ou 

, opcionalmente substituído com o grupo -(CH₂)_m-OH

(9) grupo 

(10) grupo  ou 

(11) grupo



Y é selecionado de (1) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{R}^b$; (2) grupo $(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{P}$;

n é um número inteiro de 0 a 6;

m é um número inteiro de 0 a 3;

X é selecionado de (1) ligação simples; (2) átomo de oxigênio; (3) grupo $-\text{CO}-\text{NR}^c$; (4) grupo CO ou SO_2 ;

P é selecionado de (1) grupo fenil, opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, hidroxila, ciano, amino ou grupo alquil C_1-C_4 ; (2) um anel de 4 a 7 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S, SO_2 e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, hidroxila, ciano, amino ou grupo alquil C_1-C_4 ; (3) grupo cicloalquil C_5-C_8 ;

R^a e R^b são (1) átomo de hidrogênio, com a condição de que R^a e R^b não podem ser simultaneamente átomo de hidrogênio; (2) grupo alquil C_1-C_6 linear ou ramificado; (3) R^a , R^b e o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados juntos formam um anel de 4 a 7 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático contendo de 0 a 3 heteroátomos (além do átomo de nitrogênio ao qual R^a e R^b estão ligados) selecionados de O, S, SO_2 e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, ciano, hidroxila ou grupo alquil C_1-C_4 ;

R^c é átomo de hidrogênio ou grupo alquil C_1-C_4 ;

R^d é átomo de hidrogênio, grupo alquil C_1-C_4 , grupo hidroxialquil C_1-C_4 , grupo cicloalquil C_3-C_8 ;

Re é átomo de hidrogênio, grupo alquil C₁-C₄, grupo benzil;

A é (1) um anel cicloalquil C₄-C₇; (2) um anel de 5 a 7 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático contendo de 0 a 4 heteroátomos, incluindo W¹ selecionado de O, S, SO₂ e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, ciano, hidroxila, amino, fenil ou grupo alquil C₁-C₄;

B é um anel de 4 a 7 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S, SO₂ e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, ciano, hidroxila, amino, fenil ou grupo alquil C₁-C₄;

W¹ é um átomo de carbono, átomo de nitrogênio ou grupo CH;

W² é um átomo de oxigênio, átomo de enxofre, NH, CH₂ ou grupo SO₂;

e antípodas óticas ou racematos e/ou sais e/ou hidratos e/ou seus solvatos.

[0013] A invenção também se refere às composições farmacêuticas contendo os compostos de fórmula (I) ou antípodas óticas ou racematos ou sais ou hidratos ou solvatos seus como ingrediente ativo.

[0014] Além disso, os objetos da presente invenção são as sínteses dos compostos de fórmula (I) e a produção química e farmacêutica dos medicamentos contendo esses compostos, assim como os métodos de tratamento com esses compostos, o que significa a administração a um mamífero a ser tratado - incluindo humanos - de quantidades efetivas/quantidades dos compostos de fórmula (I) da

presente invenção como tais ou como medicamento.

[0015] O termo substituinte "halogênio" denota átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo. O termo grupo alquil C₁-C₄ usado na presente descrição denota metil, etil, normal e isopropil e diferentes grupos butil. Esses grupos alquil C₁-C₄ podem estar nos grupos alcóxi C₁-C₄ e nos grupos hidroxialquil C₁-C₄.

[0016] O anel heterocíclico de 4 a 7 membros no sentido de R^a e R^b pode ser, por exemplo, piperidina, pirrolidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina e semelhantes.

[0017] O anel heterocíclico de 4 a 7 membros no sentido de P e B pode ser, por exemplo, imidazol, triazol, oxazol, tiazol, tetrazol, furano, tetraidrofurano, pirimidina, piridina, piperidina, pirrolidina, pirazina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina e semelhantes.

[0018] O anel de 5 a 7 membros saturado, parcialmente insaturado ou aromático no sentido de A pode ser, por exemplo, imidazol, triazol, oxazol, tiazol, tetrazol, pirimidina, piridina, piperidina, pirrolidina, pirazina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina e semelhantes.

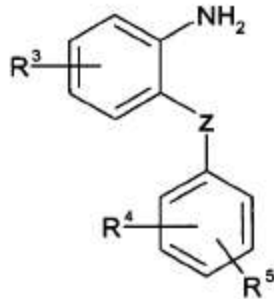
[0019] A invenção também se refere aos sais dos compostos de fórmula (I) formados com ácidos ou bases.

[0020] Tanto ácidos orgânicos quanto inorgânicos podem ser usados para a formação de sais de adição de ácido. Ácidos inorgânicos adequados podem ser, por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico. Representantes dos ácidos orgânicos monovalentes podem ser,

por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico e diferentes ácidos butíricos, ácidos valéricos e ácidos cápricos. Representantes dos ácidos orgânicos bivalentes podem ser, por exemplo, ácido oxálico, ácido malônico, ácido maleico, ácido fumárico e ácido succínico. Outros ácidos orgânicos também podem ser usados, tais como hidroxíácidos, por exemplo, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácidos aromáticos carboxílicos, por exemplo, ácido benzóico ou ácido salicílico, assim como ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos, por exemplo, ácido metanossulfônico e ácido p-toluenossulfônico. Um grupo especialmente valioso dos sais de adição de ácido é no qual o próprio componente ácido não tem efeito terapêutico na dose aplicada ou ele não tem influência desfavorável no efeito do ingrediente ativo. Esses sais de adição de ácido são sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. A razão pela qual sais de adição de ácido, os quais não pertencem aos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis pertencem à presente invenção é que, em um dado caso, eles podem ser vantajosos na purificação e isolamento dos compostos desejados.

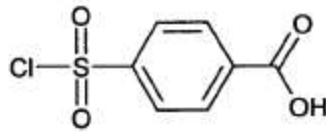
[0021] Dentre os sais formados com bases são especialmente importantes os sais formados com metais alcalinos, por exemplo, sódio, potássio, metais alcalino-terrosos, por exemplo, cálcio e magnésio, assim como com amônia ou aminas orgânicas. As últimas bases podem ter outros substituintes, por exemplo, grupos hidroxila ou amino, os quais podem influenciar, por exemplo, a solubilidade e manuseio do produto. Os sais formados com bases são sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis.

[0022] De acordo com a invenção, os compostos de fórmula (I) podem ser sintetizados através da reação de um derivado amina de fórmula (II)



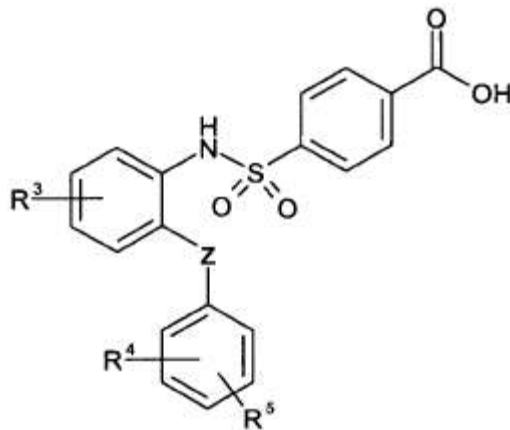
(II)

- em que o significado de R³, R⁴ e R⁵ é conforme descrito acima para a fórmula (I) - com cloreto de sulfonila de fórmula (III)



(III)

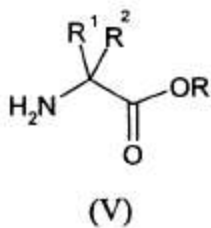
por conseguinte, o derivado do ácido fenilsulfamoilbenzóico obtido dessa forma de fórmula (IV)



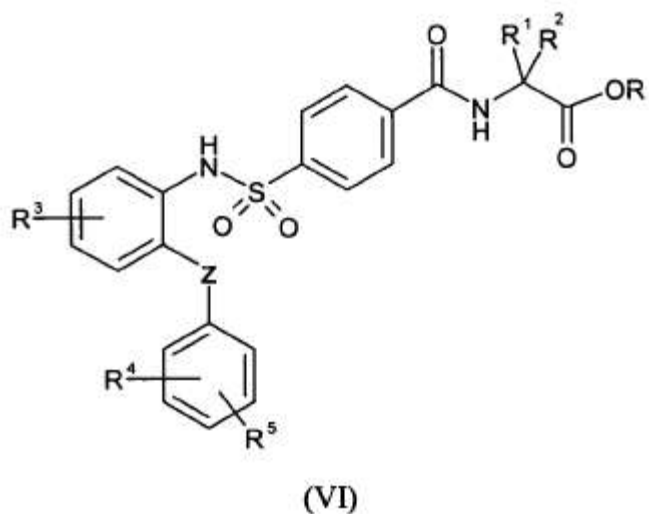
(IV)

- em que o significado de R³, R⁴ e R⁵ é conforme descrito acima para a fórmula (I) - reage com um aminoácido de fórmula

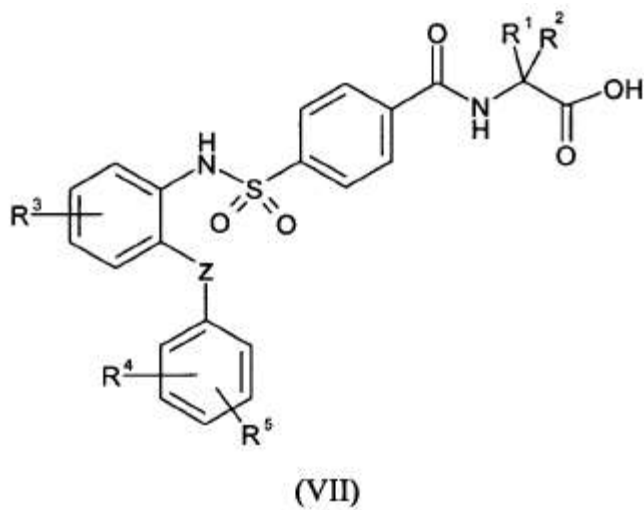
(V)



- em que o significado de R^1 e R^2 é conforme descrito acima para a fórmula (I) e R é alquil C_1-C_4 - e o composto obtido desta forma de fórmula (VI)



- em que o significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R é conforme definido acima - é hidrolisado para fornecer um derivado de ácido carboxílico de fórmula (VII)



- em que o significado de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 é conforme definido acima - finalmente o último reage com um derivado de amina Q e o derivado de fenilsulfamoilbenzamida obtido de fórmula (I) no dado caso pode ser transformado em outro composto de fórmula (I) pela introdução de novos substituintes e/ou modificação ou remoção dos existentes, e/ou formação de sal e/ou liberação do composto dos sais.

[0023] A reação de sulfonilação é preferivelmente efetuada em um solvente próprio, preferivelmente na presença de uma base. As reações são seguidas por cromatografia em camada fina. O tempo reacional necessário é de 6 a 20 h. O desenvolvimento da mistura reacional pode ser efetuado por diferentes métodos.

a) A mistura reacional é concentrada e o produto é isolado por cristalização ou extração. Se o produto bruto não for puro o suficiente, então cromatografia em coluna pode ser usada para a sua purificação. A cromatografia em coluna é efetuada ou em fase normal usando Kieselgel 60 como adsorvente e diferentes sistemas de solvente, por exemplo, n-hexano/acetato de etila, clorofórmio/metanol, diclorometano/acetato de etila ou clorofórmio/acetona como eluentes, ou em fase reversa usando empacotamentos tipo YMC-Pack ODS-AQ (produzidos por YMC) e acetonitrila/água/ácido trifluoracético ou acetonitrila/água/ácido acético como eluente.

b) A mistura reacional é vertida em gelo-água e o produto é isolado por filtração ou extração. O produto bruto é cristalizado ou purificado por cromatografia em coluna, conforme descrito acima. As estruturas dos produtos são determinadas por IV, RMN e espectrometria de massa.

[0024] A hidrólise de um composto de fórmula (VI) pode ser executada com uma base, por exemplo, hidróxido de metal alcalino, preferivelmente hidróxido de sódio ou lítio, ou com um ácido, por exemplo, ácido orgânico, preferivelmente ácido trifluoracético.

[0025] As formações de ligação amida são preferivelmente executadas pelo preparo de um derivado ativo de um ácido carboxílico de fórmula (IV) ou (VII) o qual reage com um aminoácido de fórmula (V) ou uma amina Q, respectivamente, preferivelmente na presença de uma base.

[0026] A transformação de um ácido carboxílico em um derivado ativo pode ser executada *in situ* durante a formação da ligação amida em um solvente próprio (por exemplo, dimetilformamida, acetonitrila, hidrocarbonetos clorados ou hidrocarbonetos ou a mistura desses). Os derivados ativos podem ser cloretos de ácido (por exemplo, preparados a partir de ácido carboxílico com cloroformato de isobutila na presença de uma base, por exemplo, trietilamina), ésteres ativos (por exemplo, preparados a partir de ácido carboxílico com hidroxibenzotriazol (HOBt) e dicicloexilcarbodiimida (DCC) ou hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HBTU) na presença de uma base, por exemplo, trietilamina). Os derivados ativos podem ser preparados em uma temperatura na faixa de 0 °C até a temperatura ambiente. Um aminoácido próprio de fórmula (V) ou uma amina Q é adicionada como uma base ou como um sal formado com ácido inorgânico à solução ou suspensão obtida dessa forma na presença de uma base, por exemplo, trietilamina, necessária para a liberação da amina. As reações de condensação são seguidas por cromatografia em camada fina. O tempo reacional

necessário é de 6 a 20 h. O desenvolvimento da mistura reacional pode ser efetuado por diferentes métodos.

a) A mistura reacional é concentrada e o produto é cristalizado ou extraído com um solvente orgânico próprio e em um dado caso purificado por cromatografia em coluna. A cromatografia em coluna é executada em fase normal usando Kieselgel 60 como adsorvente e diferentes sistemas de solvente, por exemplo, tolueno/metanol, clorofórmio/metanol ou tolueno/acetona, como eluentes, ou em fase reversa usando empacotamentos tipo YMC-Pack ODS-AQ (produzidos por YMC) e acetonitrila/água/ácido trifluoracético ou acetonitrila/água/ácido acético como eluente.

b) A mistura reacional é diretamente purificada por cromatografia em coluna conforme descrito acima para produzir o produto puro.

[0027] As estruturas dos produtos são determinadas por IV, RMN e espectrometria de massa.

[0028] Os derivados de benzamida obtidos de fórmula (I) - independentemente do método de preparação - no dado caso podem ser transformados em outro composto de fórmula (I) pela introdução de outros substituintes e/ou modificação e/ou remoção dos existentes, e/ou formação de sais com ácidos e/ou liberação do derivado de benzamida de fórmula (I) a partir dos sais de adição de ácido obtidos por tratamento com uma base e/ou derivado de sulfonamida livre de fórmula (I) pode ser transformado em um sal por tratamento com uma base.

[0029] Por exemplo, a clivagem do grupo benzil do grupo N-benzil, o qual significa R^e, pode ser efetuada, por exemplo, com a hidrogenação catalítica ou com cloroformato

de cloroetila em um solvente próprio. Os compostos de fórmula (I) contendo grupo hidroxila livre podem ser transformados em derivados acilóxi ou sulfóxi com diferentes agentes de acilação ou sulfonilação. As reações podem ser efetuadas, por exemplo, em hidrocarbonetos clorados usando cloreto de ácido ou anidrido ácido como agente acilante na presença de uma base (por exemplo, trietilamina ou carbonato de sódio). Os derivados de sulfonamida de fórmula (I) contendo um grupo nitro podem ser transformados em amins por redução e as amins podem adicionalmente reagir para produzir amidas ácidas conforme descrito para a acilação dos grupos hidroxila ou derivados de carbamato podem ser sintetizados. Grupos éster podem ser hidrolisados e os ácidos carboxílicos livres obtidos podem ser transformados em amidas pela reação com derivados de amina próprios. O grupo N-(terc-butoxicarbonil) pode ser clivado por ácidos orgânicos ou inorgânicos (por exemplo, ácido trifluoracético ou cloreto de hidrogênio). Grupos ciano podem ser transformados em amida, N-hidroxiimidina ou diferentes grupos heterocíclicos contendo nitrogênio.

[0030] A maioria dos aminoácidos de fórmula (V) e amins Q são ou comercialmente disponíveis ou podem ser sintetizados por métodos conhecidos diferentes. As sínteses de algumas novas amins Q estão descritas nos Exemplos. Seguindo esses procedimentos as outras amins Q também podem ser preparadas.

[0031] Os compostos da presente invenção, assim como seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou hidratos ou solvatos podem ser usados como tais ou adequadamente na forma de composições farmacêuticas. Essas composições (fármacos)

podem estar na forma sólida, líquida ou semi-líquida e materiais adjuvantes e auxiliares farmacêuticos podem ser adicionados, os quais são comumente usados na prática, tais como veículos, excipientes, diluentes, estabilizantes, agentes umidificantes ou emulsificantes, influenciadores de pH e pressão osmótica, flavorizantes ou aromatizantes, assim como aditivos promotores de formulação ou provedores de formulação.

[0032] A dosagem requerida para exercer o efeito terapêutico pode variar dentro de limites amplos e será ajustada para os requerimentos individuais em cada caso particular, dependendo do estágio da doença, da condição e do peso corporal do paciente a ser tratado, assim como da sensibilidade do paciente contra o ingrediente ativo, via de administração e quantidade de tratamentos diários. A dose efetiva do ingrediente ativo a ser usada pode ser determinada com segurança pelo clínico atendente versado na técnica no conhecimento do paciente a ser tratado.

[0033] As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo de acordo com a presente invenção geralmente contêm de 0,01 a 100 mg de ingrediente ativo em uma única unidade de dosagem. É claramente possível que a quantidade do ingrediente ativo em algumas composições exceda os limites superior ou inferior definidos acima.

[0034] As formas sólidas das composições farmacêuticas podem ser, por exemplo, comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas ou ampolas de pó liofilizado úteis na preparação de injeções. Composições líquidas são as composições injetáveis e infundíveis, medicamentos fluidos, fluidos de tamponamento e gotas. Composições semi-líquidas

podem ser unguentos, bálsamos, cremes, misturas de agitação e supositórios.

[0035] Para o propósito de uma simples administração isto é adequado caso as composições farmacêuticas compreendam unidades de dosagem contendo a quantidade do ingrediente ativo a ser administrada uma vez, ou algumas vezes ou uma metade, terça parte ou quarta parte sua. Tais unidades de dosagem são, por exemplo, comprimidos, os quais podem ser pulverizados com sulcos promovendo a divisão na metade ou quarta parte do comprimido para administrar exatamente a quantidade requerida do ingrediente ativo.

[0036] Comprimidos podem ser revestidos com uma camada solúvel em ácido para assegurar a liberação do conteúdo de ingrediente ativo depois de sair do estômago. Tais comprimidos são de revestimento entérico. Um efeito similar pode ser alcançado também pelo encapsulamento do ingrediente ativo.

[0037] As composições farmacêuticas para administração oral podem conter, por exemplo, lactose ou amido como excipientes, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, polivinilpirrolidina ou pasta de amido como ligantes ou agentes de granulação. Amido de batata ou celulose microcristalina são adicionadas como agentes desintegrantes, porém a ultramillopectina ou formaldeído caseína também podem ser usados. Talco, ácido silícico coloidal, estearina, cálcio ou estearato de magnésio podem ser usados como antiadesivos ou lubrificantes.

[0038] Os comprimidos podem ser produzidos, por exemplo, por granulação úmida, seguido por compressão. Os ingredientes ativos misturados e excipientes, assim como no

dado caso parte dos desintegrantes são granulados com uma solução aquosa, alcoólica ou aquosa alcoólica dos ligantes em um equipamento apropriado, a seguir o granulado é seco. Os outros desintegrantes, lubrificantes e agentes antiadesivos são adicionados ao granulado seco, e a mistura é comprimida em um comprimido. No dado caso, os comprimidos são feitos com a divisão de sulco para facilitar a administração.

[0039] Os comprimidos podem ser feitos diretamente a partir da mistura do ingrediente ativo e dos adjuvantes próprios por compressão. No dado caso, os comprimidos podem ser revestidos pelo uso de aditivos comumente usados na prática farmacêutica, por exemplo, estabilizantes, flavorizantes, agentes corantes, tais como açúcar, derivados de celulose (metil ou etilcelulose, carboximetilcelulose sódica, etc.), polivinilpirrolidona, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio, agentes corantes alimentícios, *food laces*, agentes de aroma, pigmentos de óxido de ferro, etc. No caso das cápsulas, a mistura do ingrediente ativo e dos adjuvantes é preenchida nas cápsulas.

[0040] Composições orais líquidas, por exemplo, suspensões, xaropes, elixires podem ser feitos pelo uso de água, glicóis, óleos, álcoois, corantes e agentes flavorizantes.

[0041] Para administração retal, a composição é formulada em supositórios ou enemas. O supositório pode conter além do ingrediente ativo um veículo, chamado de adeps pró-supositório. Os carreadores podem ser óleos vegetais, tais como óleos vegetais hidrogenados, triglicerídeos de ácidos graxos C₁₂-C₁₈ (preferivelmente os carreadores sob o

nome comercial Witepsol). O ingrediente ativo é homogeneamente misturado com os adeps pró-supositório fundidos e os supositórios são moldados.

[0042] Para administração parenteral, a composição é formulada como uma solução de injeção. Para produzir a solução de injeção, os ingredientes ativos são dissolvidos em água destilada e/ou em diferentes solventes orgânicos, tais como éteres glicólicos, no dado caso na presença de solubilizantes, por exemplo, monolaurato, monooleato ou monoestearato de polioxietilenossorbitano (Tween 20, Tween 60, Tween 80). A solução de injeção pode também conter diferentes adjuvantes, tais como agentes conservantes, por exemplo, tetracetato de etilenodiamina, assim como agentes ajustadores de pH e tampões e, no dado caso, anestésicos locais, por exemplo, lidocaína. A solução de injeção contendo o ingrediente ativo da invenção é filtrada antes de ser preenchida nas ampolas, e é esterilizada depois do enchimento.

[0043] Se o ingrediente ativo for higroscópico, então ele pode ser estabilizado por liofilização.

Utilidades

[0044] Os compostos da presente invenção são antagonistas receptores de bradicinina, particularmente antagonistas do receptor B1 de bradicinina seletivos, conseqüentemente eles são úteis no tratamento ou prevenção de processos inflamatórios e dolorosos. Os compostos poderiam ser eficazes no tratamento da dor incluindo, por exemplo, dor crônica, particularmente dor inflamatória, hiperalgesia, dor dos ossos e das juntas (osteoartrite), dor de movimento repetitivo, dor miofascial (injúria muscular,

fibromialgia), dor visceral (colite ulcerativa, pancreatite, cistite, uveíte), dor perioperativa (cirurgia geral, ginecológica), dor pós-operativa (síndrome da dor pós-cirúrgica), dor pós-traumática (por exemplo, torceduras ou fraturas), dor neuropática (neuralgia pós-terpética, injúria nervosa, dor fantasma limbo, mononeuropatia, polineuropatia) dor de dente e dor de câncer. Além disso, para o tratamento da dor associada com angina, menstruação, vasculopatia diabética, resistência pós-capilar ou sintomas diabéticos associados com insulite (por exemplo, hiperglicemia, diurese, proteinúria e nitrite aumentada e excreção urinária de calicreína), hiperalgesia diabética. Além disso, os compostos podem ser usados para o tratamento de angioedema, aterosclerose, choque séptico, por exemplo, como agentes anti-hipovolêmicos e/ou anti-hipotensivos e sepsia. Eles podem ser usados como relaxantes do músculo liso para o tratamento de espasmo do trato gastrintestinal ou útero. Além disso, os compostos dessa invenção podem ser adicionalmente usados para tratar distúrbios de pele inflamatórios, tais como psoríase e eczema, e injúrias da pele incluindo queimadura e queimadura de sol (UV-eritema e dor). Os compostos podem ser usados para tratar dor inflamatória de origens variadas (por exemplo, artrite reumatóide, doença reumática, tenossinovite, doença hepática, síndrome do intestino irritável, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, nefrite, rinite alérgica, rinite vasomotora, uveíte, gengivite), alergias. Tais compostos podem ser usados terapêuticamente para tratar doenças das vias aéreas inflamatórias, por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome do estresse

respiratório agudo, bronquite, pneumonia, asma. Eles podem ser usados para controlar, restringir ou reverter a hiperreatividade das vias aéreas na asma, para tratar asma intrínseca e extrínseca incluindo asma alérgica (atópica ou não-atópica), asma ocupacional, asma viral ou bacteriana exacerbada, outras asma não-alérgicas, "síndrome da criança ofegante", assim como broncoconstrição induzida por exercício. Eles podem ser eficazes contra pneumoconiose, incluindo aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose. Adicionalmente, eles podem ser eficazes em alguns distúrbios neurológicos, por exemplo, contra esclerose múltipla, doença de Alzheimer, epilepsia, edema cerebral, dor de cabeça incluindo dor de cabeça em salvas, enxaqueca incluindo profilática e de uso agudo, assim como trauma de cabeça fechada.

Avaliação biológica

Ensaio funcional

Avaliação da potência do antagonista nos receptores B1 e B2 in vitro pela medição da concentração de íon cálcio citosólica com um fluorímetro leitor de placa nas células expressando os receptores B1 ou B2 recombinantes humanos

Cultura celular

[0045] Células de ovário de hamster chinês (CHO) expressando estavelmente receptores B1 recombinantes humanos (CHO-B1, Euroscreen) ou B2 (CHO-B2, Perkin-Elmer) foram cultivados em Meio Eagle Modificado da Dulbecco (DMEM) contendo 10% de soro de bezerro fetal (FCS), penicilina 100 U/mL, estreptomicina 0,1 mg/mL, anfotericina B 0,25 µg/mL, Meio Eagle Essencial Mínimo 1% (MEM), solução de aminoácidos

não-essenciais, G418 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$, piruvato 1% (para a linhagem celular B2). As células foram mantidas a 37 °C em um incubador umidificado em uma atmosfera de 5% de CO_2 /95% de ar e foram passadas 1:4 três vezes por semana. As células foram plaqueadas a $1,5 - 2,5 \times 10^4$ células/poço em microplacas de 96 poços padrões, medições da concentração de íon cálcio citosólica ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) foram executadas de 1 - 2 dias depois do plaqueamento celular.

Medição Fluorimétrica da Concentração de Cálcio Citosólica

[0046] Medições de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ foram executadas em células CHO-B1 e CHO-B2 expressando estavelmente os receptores B1 e B2 humanos, respectivamente. As células cresceram em microplacas de 96 poços padrões e antes da medição foram carregadas com um corante sensível ao Ca^{2+} fluorescente, fluo-4/AM (2 μM): depois da remoção do meio de cultura, o corante foi adicionado às células (dissolvido em tampão de ensaio: NaCl 145 mM, KCl 5 mM, MgCl_2 2 mM, CaCl_2 2 mM, HEPES 10 mM, D-glicose 20 mM, probenecida 2 mM, 100 $\mu\text{L}/\text{poço}$) e as células foram incubadas a 37 °C em uma incubadora umidificada em uma atmosfera de 5% de CO_2 /95% de ar por 40 a 120 min. Para interromper o carregamento com tinta as células foram lavadas duas vezes com tampão de ensaio. Depois da lavagem, várias concentrações dos compostos de teste (diluídos em meio extracelular a partir de uma solução estoque de DMSO, concentração final de DMSO sendo de < 0,1%) ou tampão foram adicionadas em cada poço dependendo do ajuste experimental. Depois da incubação a 37 °C por 20 - 25 min a linha de base e as alterações provocadas pelo agonista de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ foram medidas coluna por coluna com

um fluorímetro leitor de placa (Fluoroskan Ascent, Labsystems). A excitação e a detecção da emissão foram executadas a partir do fundo da placa. Os filtros usados para Fluo-4: filtro de excitação - 485 nm, filtro de emissão - 538 nm. O processo de medição como um todo foi efetuado a 37 °C e foi controlado por um software feito sob encomenda. A potência inibitória dos compostos de teste foi avaliada pela medição da redução na elevação de $[CA^{2+}]_i$ provocada pelo agonista na presença de diferentes concentrações dos compostos. Os agonistas foram LysDABK para as células CHO-B1 e bradicinina para as células CHO-B2. Os agonistas foram aplicados em uma concentração EC_{80} , os valores de EC_{80} foram derivados a partir de curvas dose-resposta determinadas diariamente. Os dados de fluorescência foram expressos como $\Delta F/F$ (alteração de fluorescência normalizada para a linha de base). Todos os tratamentos em uma única placa foram medidos em múltiplos poços. Dados a partir de todos os poços com o mesmo tratamento foram divididos proporcionalmente e os valores médios foram usados para análise. A potência inibitória de um composto em um ponto de concentração único foi expressa como inibição porcentual da resposta do agonista de controle. As curvas de concentração-inibição sigmóides foram ajustadas para os dados (derivadas a partir de pelo menos três experimentos independentes) e os valores de IC_{50} foram determinados como a concentração que produz a metade da inibição máxima causada pelo composto.

[0047] Os compostos de referência examinados medidos em testes funcionais e de ligação foram os seguintes:

1) 4-{2-[(2,2-difeniletil)-amino]-5-[4-[4-[(4-metil-1-piperazinil)-carbonil]-1-piperidinil]-sulfonil]-benzoil}-

morfolina (NVP-SAA164, Br. J. Farmacol. 144 (2005) 889-899);
 K_i 8 nM; IC_{50} : 33 nM;

2) (R)-N-[2,3-diidro-2-oxo-5-(2-feniletíl)-1-propil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]-N'-{4-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]-fenil}-uréia (J. Med. Chem. **46** (2003) 1803-1806); K_i 0,59 nM; IC_{50} 1,9 nM;

3) N-[4-(4'-bipiperidin)-1'-ilfenil]-N'-[(3R)-2,3-diidro-5-(4-metilfenil)-2-oxo-1-propil-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]-uréia (J. Med. Cem. 46 (2003) 1803-1806); K_i 13,4 nM; IC_{50} 64,5 nM.

[0048] Os dados de K_i e IC_{50} medidos por nós para os compostos de referência estão em boa concordância com os dados fornecidos pela literatura.

[0049] Na Tabela 1, os compostos mais eficazes dessa invenção medidos no ensaio funcional estão listados.

Tabela 1

Número do exemplo	Func. B1	Número do exemplo	Func. B1
1.1	++++	2.34	++++
1.2	++++	3.1	++++
1.3	++++	3.2	++++
1.4	++++	3.3	++++
1.5	++++	3.4	++++
1.6	++++	3.5	++++
1.7	++++	3.6	++++
1.8	++++	3.7	++++
1.9	++++	3.8	++++
1.10	++++	3.9	++++

como radioligante. A ligação não-específica foi determinada na presença de Lys-des-Arg⁹-bradicinina 10 μ M. O volume de incubação final foi de 250 μ L. As amostras foram incubadas por 15 min a 25 °C, a seguir foram rapidamente filtradas a vácuo através de filtros GF/B pré-embebidos por pelo menos 1 h em PEI 0,5%. A radioatividade foi determinada por espectroscopia de cintilação líquida.

[0051] Na Tabela II os compostos mais eficazes dessa invenção medidos no ensaio de ligação estão listados.

Tabela II

Número do exemplo	Func. B1	Número do exemplo	Func. B1
1.1	++++	2.34	++++
1.2	++++	3.1	++++
1.3	++++	3.2	++++
1.4	++++	3.3	++++
1.5	++++	3.4	++++
1.6	++++	3.5	++++
1.7	++++	3.6	++++
1.8	++++	3.7	++++
1.9	++++	3.8	++++
1.10	++++	3.9	++++
1.11	++++	3.10	++++
1.12	++++	3.13	++++
1.13	++++	3.14	++++
1.21	++++	3.15	++++

foi determinada por espectroscopia de cintilação líquida.

[0053] Os compostos exibiram elevada afinidade e seletividade (> de 50 vezes) para o receptor B1 humano em relação ao receptor B2 humano de acordo com os ensaios tanto funcional quanto de ligação.

[0054] A síntese dos compostos e composições farmacêuticas de acordo com a invenção está ilustrada pelos exemplos não-limitativos a seguir.

Exemplo de referência 1

Cloridrato de (4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-4-ilmetanona

a) Éster terc-butílico do ácido 4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-piperidino-1-carboxílico

[0055] A solução de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinocarboxílico (Aldrich) (21,88 g, 95,4 mmol), trietilamina (13,3 mL, 95,4 mmol) e HBTU hexafluorofosfato de [O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (Advanced Chem. Tech.)] (38,36 g, 101,0 mmol) em dimetilformamida seca (100 mL) foi agitada em temperatura ambiente por cinco minutos antes da N-metilpiperazina (10,6 mL, 95,5 mmol) ser adicionada. O pH da mistura reacional foi ajustado para 8 pela adição de trietilamina, a mistura obtida dessa forma foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, a seguir foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi tratado com solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada (350 mL), extraída com acetato de etila (3 x 250 mL), as camadas orgânicas foram lavadas com solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada, água e salmoura, seco em sulfato de sódio, filtrado e concentrado. O resíduo foi submetido a cromatografia em coluna usando Kieselgel 60 (0,040 - 0,063

mm) (Merck) como adsorvente e clorofórmio/metanol = 9.1 como eluente para produzir 25,8 g, diclorometano/acetato de etila ou clorofórmio/acetona como eluentes, ou em fase reversa usando empacotamentos tipo YMC-Pack ODS-AQ (produzidos por YMC) g (87%) do composto título como um óleo.

b) Cloridrato de (4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-4-ilmetanona

[0056] Uma mistura de éster terc-butílico do ácido 4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-piperidino-1-carboxílico (25,8 g, 82,8 mmol), dioxano seco (500 mL) e cloreto de hidrogênio 6,5 N em dioxano (275 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, a seguir diluída com éter dietílico e agitada a 0 °C por 1 h. Os cristais precipitados foram removidos por filtração, lavados com éster dietílico e secos para produzir 12,44 g (54%) do composto título. Pf: 305 - 307 °C (decomposição).

Exemplo 1.1

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida

a) 2,4-dicloro-1-(2-nitrofenóxi)-benzeno

[0057] Uma mistura de 1-flúor-2-nitrobenzeno (4,8 mL, 45,42 mmol), carbonato de potássio (13,8 g, 0,1 mol) e 2,4-diclorofenol (8,16 g, 50,06 mmol) em dimetilformamida seca (70 mL) foi agitada a 100 °C por 2 h. Os sólidos foram removidos por filtração, e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre éter dietílico e hidróxido de sódio 1 N, a camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio 1 N, água e salmoura, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir 11,69 g (91%) do composto título como um óleo amarelado, o qual

solidifica no repouso. Pf: 58-59 °C. MS (EI) 285,2 (MH⁺).
Lit. [Cem. Eterocicl. Compd. (Engl. Transl) 11 (1975) 1356-1358] Pf: 57-58 °C.

b) 2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilamina [Chem. Abstr. **84** (1976) 164313q]

[0058] Em uma solução agitada de 2,4-dicloro-1-(2-nitrofenóxi)-benzeno (3,5 g, 12,32 mmol) em acetato de etila (60 mL) coreto estanoso diidratado (13,89 g, 61,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi submetida a refluxo por 2 h antes de ela ser suprimida com solução de hidrogenocarbonato de sódio saturado (192 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi lavada várias vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados *in vacuo* para produzir 3,1 g (99%) do composto título como um óleo amarelado: MS (EI) 255,2 (MH⁺).

c) Ácido 4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico

[0059] Sob uma atmosfera de argônio para uma solução esfriada em gelo de 2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilamina (0,5 g, 1,97 mmol) em piridina seca (5 mL) ácido 4-clorossulfonilbenzóico (0,45 g, 1,97 mmol) foi adicionado em porções. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi evaporada *in vacuo*, o resíduo foi tratado com ácido clorídrico 1 N (20 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com ácido clorídrico 1 N, água e salmoura, secas em sulfato de ódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi submetido a cromatografia em coluna flash usando Kieselgel 60 (0,015-

0,040 mm) como adsorvente (Merck) e clorofórmio:metanol:ácido acético = 294:6:1 como um eluente para produzir 0,6 g (70%) do composto título como um sólido rosa claro, o qual foi cristalizado a partir de éter dietílico-éter de petróleo. MS (EI) 439,3 (MH⁺).

d) Éster etílico do ácido {4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0060] A solução de ácido 4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico (8,207 g, 18,7 mmol), trietilamina (5,2 mL, 37,4 mmol) e HBTU (8,24 g, 21,7 mmol) em dimetilformamida seca (150 mL) foi seca em temperatura ambiente por cinco minutos antes de cloridrato do éster glicinoetílico (Aldrich) (2,614 g, 18,7 mmol) ser adicionado. O pH da mistura reacional foi ajustado para 8 pela adição de trietilamina, a mistura obtida dessa forma foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e, a seguir, foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi tratado com solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada (300 mL), os cristais precipitados foram removidos por filtração, lavados com água e secos. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) (Merck) como adsorvente, e n-hexano:acetato de etila = 2:1 como eluente para produzir 7,68 g (78%) do composto título. MS (EI) 524 (MH⁺).

e) Ácido {4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0061] A uma solução agitada de éster etílico do ácido {4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (7,68 g, 14,67 mmol) em uma mistura de tetraidrofurano (36 mL), água (18 mL) e metanol (18 mL)

hidróxido de lítio monoidratado (3,09 g, 73,64 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi concentrada, o resíduo foi dissolvido em água, acidificado com ácido clorídrico 1 M, o sólido precipitado foi removido por filtração, lavado com água e seco para produzir 6,76 g (93%) do composto título como um sólido amarelado. NS (EI) 496,2 (MH⁺).

f) 4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida

[0062] A uma solução agitada de ácido{4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (42 mg, 0,085 mmol) em uma mistura de diclorometano (2 mL) e dimetilformamida (0,2 mL) 1-(2-pirrolidin-1-iletal)-piperazina (EMKA-Chemie) (18 mg, 0,1 mmol), HBTU (46 mg, 0,12 mmol) e trietilamina (60 µL, 0,4 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 h, a seguir purificada por cromatografia em coluna usando Kieselgel 60 (0,015 - 0,040 mm) como adsorvente (Merck) e eluição por gradiente iniciou-se com 100% de eluente A e processando para uma mistura de 70% de A e 30% de eluente B por um período de 15 minutos (eluente A: clorofórmio; eluente B: metanol contendo 5% de hidróxido de amônio) para produzir 45,8 mg (82%) do composto título. MS (EI) 661,2 (MH⁺).

[0063] Os compostos da Tabela 1 foram preparados a partir do ácido {4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 1.1/e) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f.

Tabela 1

Exemplo	Nome	MS (EI) (MH ⁺)
1.2	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-dimetilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	635,2
1.3	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-dietilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	663,2
1.4	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	675,2
1.5	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(1-metilpiperidin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	675,2
1.6	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletal)-piperidin-1-il]-etil}-benzamida	660,2
1.7	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)-etil]-benzamida	642,1
1.8	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-	705,2

	[1,4]diazepan-1-il]-2-oxo-etil}-benzamida	
1.9	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-piperidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	689,2
1.10	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-dimetilaminopropil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	649,2
1.11	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-[1,4]diazepan-1-il]-etil}-benzamida	689,2
1.12	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	691,2
1.13	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-iletel)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	675,2
1.14	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	675,2

1.15	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-morfolin-4-iletíl)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	677,2
1.16	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	689,2
1.17	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-{4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-il}-2-oxoetil)-benzamida	711,2
1.18	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	691,2
1.19	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(2,3,5,6-tetraidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-benzamida	642,2
1.20	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	689,2

1.21	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-etil]-benzamida	632,2
1.22	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	579,2
1.23	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-{4-[2-(2-hidroxietóxi)-etil]-piperazin-1-il}-2-oxoetil)-benzamida	652,2
1.24	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)-etil]-benzamida	640,2
1.25	N-(2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxoetil)-4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida	646,2
1.26	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-benzamida	563,2
1.27	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-oxopiperidin-1-il)-etil]-benzamida	577,1
1.28	N-(2-azepan-1-il-2-oxoetil)-4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida	577,1

1.29	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-benzamida	549,1
1.30	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-benzamida	565,1
1.31	N-[2-(4-Cianopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida	588,1
1.32	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-trifluormetilpiperidin-1-il)-etil]-benzamida	631,1
1.33	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletíl)-benzamida	581,1
1.34	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	577,1
1.35	N-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida	668,1
1.36	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	658,1

1.37	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-etanossulfonilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	656,1
1.38	Amida do ácido 1-(2-{4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acetil)-piperidino-4-carboxílico	606,1
1.39	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(3-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	593,2
1.40	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(3-oxopiperazin-1-il)-etil]-benzamida	578,1
1.41	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	593,1
1.42	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	607,1
1.43	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	565,1
1.44	N-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(2,4-	606,1

	diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida	
1.45	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(tetraidrofuran-2-carbonil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	662,1
1.46	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	656,1
1.47	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-2-oxoetil]-benzamida	613
1.48	N-[2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida	618,2
1.49	4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	592,1

Exemplo 2.1

Cloridrato de N-{2-oxo-2-[(S)-2-(piperazino-1-carbonil)-pirrolidin-1-il]-etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida

a) Ácido 4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzóico

[0064] O composto título foi preparado a partir de 2-fenoxifenilamina (Aldrich) de acordo com o método descrito

no Exemplo 1.1/c. MS (EI) 370,2 (MH⁺).

b) Éster etílico do ácido [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético

[0065] O composto título foi preparado a partir de ácido 4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzóico e cloridrato do éster glicinoetílico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/d. MS (EI) 455,2 (MH⁺).

c) Ácido [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético

[0066] O composto título foi preparado a partir de éster etílico do ácido [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/e. MS (EI) 427,2 (MH⁺).

d) Éster benzílico do ácido (S)-1-(2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil)-pirrolidino-2-carboxílico

[0067] O composto título foi preparado a partir do ácido [4-(2-fenoxifeilsulfamoil)-benzoilamino]-acético e cloridrato do éster L-prolina benzílico de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/d. MS (EI) 614,3 (MH⁺).

e) Ácido (S)-1-(2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil)-pirrolidino-2-carboxílico

[0068] O composto título foi preparado a partir do éster benzílico do ácido (S)-1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-pirrolidino-2-carboxílico de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/e. MS (EI) 524,2 (MH⁺).

f) Éster terc-butílico do ácido 4-((S)-1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-pirrolidino-2-carbonil)-piperazino-1-carboxílico

[0069] O composto título foi preparado a partir do ácido (S)-1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-pirrolidino-2-carboxílico e do éster terc-butílico do ácido piperazino-1-carboxílico de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/d. MS (EI) 714,3 (M + Na⁺).

g) Cloridrato de N-{2-oxo-2-[(S)-2-(piperazino-1-carbonil)-pirrolidin-1-il]-etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida

[0070] A uma solução agitada de éster terc-butílico do ácido 4-((S)-1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-pirrolidino-2-carbonil)-piperazino-1-carboxílico (0,115 g, 0,166 mmol) em diclorometano (2 mL) cloreto de hidrogênio 9 M em etanol (0,2 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, a seguir éter dietílico (20 mL) foi adicionado, os cristais precipitados foram filtrados, lavados com éter dietílico e secos para formar 0,089 g (89%) do composto título. MS (EI) 592,2 (MH⁺).

[0071] Os compostos da Tabela 2 foram preparados a partir do ácido [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético (Exemplo 2.1/c) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f.

Tabela 2

Exemplo	Nome	MS (EI) (MH ⁺)
2.2	N- {2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletal)-piperazin-1-il]-etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	592,2

2.3	N-{2-[4-(2-dimetilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	566,2
2.4	N-{2-[4-(2-dietilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	594,2
2.5	N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]-etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	606,2
2.6	N-{2-[4-(3-dimetilaminopropil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	580,2
2.7	N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletel)-piperidin-1-il]-etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	591,2
2.8	N-(2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxoetil)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	577,2
2.9	N-[2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	563,2
2.10	N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	510,2
2.11	N-(2-{4-[2-(2-hidroxietoksi)-etil]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	583,2
2.12	N-[2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)-etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	571,2

2.13	N-(2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	494,2
2.14	N-{2-[4-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	620,2
2.15	Amida do ácido 1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-piperidino-4-carboxílico	537,2
2.16	N-[2-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	524,2
2.17	N-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxyfenilsulfamoil)-benzamida	510,2
2.18	N-{2-[2-(2-Hidroxietil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	538,2
2.19	N-[2-oxo-2-(4-oxopiperidin-1-il)-etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	508,2
2.20	N-[2-(3-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	524,2
2.21	N-[2-oxo-2-(3-oxopiperazin-1-il)-etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	509,2
2.22	N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	524,2

2.23	N-{2-[4-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	538,2
2.24	N-(2-azepan-1-il-2-oxoetil)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	508,2
2.25	N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	480,2
2.26	N-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	496,2
2.27	N-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletel)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	512,2
2.28	N-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	544,1
2.29	N-[2-(4-cianopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	519,2
2.30	N-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	537,2
2.31	N-{2-oxo-2-[4-(tetraidrofuran-2-carbonil)-piperazin-1-il]-etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	593,2
2.32	N-{2-[4-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etel}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	587,2
2.33	N-{2-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	587,2

2.34	N-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	592,1
2.35	N-[2-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	579,2
2.36	N-[2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	523,2
2.37	N-[2-oxo-2-(4-fenilpiperidin-1-il)-etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	570,2
2.38	N-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	599,2
2.39	N-{2-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	589,2
2.40	N-{2-[4-(2-fluorfenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	589,2
2.41	N-{2-[4-(4-fluorfenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	589,2
2.42	N-[2-oxo-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)-etil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	599,2
2.43	N-[2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	549,2

2.44	N-{2-oxo-2-[4-(tetraidrofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	579,2
2.45	N-[2-(4-cicloexilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	577,2
2.46	N-{2-[4-(4-cianofenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	596,2
2.47	N-[2-(4-etanossulfonilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	587,2
2.48	N-{2-[4-(2-cianofenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	596,2
2.49	N-[2-(4-cicloexilmetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	591,2
2.50	N-[2-(octaidroisoquinolin-2-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	548,2
2.51	Éster metílico do ácido (1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}piperidin-4-il)-acético	566,2
2.52	N-{2-oxo-2-[4-(3-piperidin-4-ilpropil)-piperidin-1-il]-etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	619,3
2.53	N-[2-(4-cianometilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	533,2

2.54	N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	496,1
2.55	N-[2-(4,4-difluorpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	530,2
2.56	N-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	508,2
2.57	(2-hidroxi-etil)-amida do ácido 1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-piperidino-4-carboxílico	581,2
2.58	N-[2-(4-acetilaminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	551,2
2.59	N-[2-(4-metanossulfonilaminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	587,2
2.60	Cicloetilamida do ácido 1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-piperidino-4-carboxílico	633,2
2.61	N-[2-((S)-5-benzil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	597,2
2.62	Dimetilamida do ácido 1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-piperidino-4-carboxílico	565,4

2.63	N-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	524,4
2.64	Terc-butilamida do ácido 1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-piperidino-4-carboxílico	593,4
2.65	N-(2-azocan-1-il-2-oxoetil)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida	522,4

Exemplo 3.1**4-(2-benzoifenilsulfamoil)-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletel)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida****a) Ácido 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzóico**

[0072] O composto título foi preparado a partir de 2-aminobenzofenona de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/c. MS (EI) (MH⁺).

b) Éster etílico do ácido [4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético

[0073] O composto título foi preparado a partir de ácido 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzóico e cloridrato de éster licinoetílico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/d. MS (EI) 867,2 (MH⁺).

c) Ácido [4-(2-benzoilfenilsulfamoilbenzoilamino)-acético

[0074] O composto título foi preparado a partir de éster etílico do ácido [4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/e. MS (EI) 439,2 (MH⁺).

d) 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletel)piperazin-1-il]-etil}-benzamida

[0075] O composto título foi preparado a partir de

ácido [4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzoilaminoacético e 1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperazina (EMKA-Chemie) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f. MS (EI) 604,2 (MH⁺).

[0076] Os compostos da Tabela 3 foram preparados a partir do ácido [4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético (Exemplo 3.1/c) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f.

Tabela 3

Exemplo	Nome	MS (EI) (MH ⁺)
3.2	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-[4-(2-dimetilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	578,2
3.3	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-benzamida	506,2
3.4	N-(2-azepan-1-il-2-oxoetil)-4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzamida	520,2
3.5	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-cianopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	531,2
3.6	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-oxo-2-(4-trifluormetilpiperidin-1-il)-etil]-benzamida	574,2
3.7	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	520,2
3.8	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-[4-(1-metilpiperidin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	618,2

3.9	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-hidroxi metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	536,2
3.10	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-[4-(2-hidroxi etil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	550,2
3.11	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida	492,2
3.12	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(3-hidroxi pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	508,2
3.13	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	618,2
3.14	4-(2-benzoil-fenilsulfamoil)-N-{2-[4-(3-dimetilaminopropil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	592,2
3.15	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N- {2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletal)-piperidin-1-il]-etil}-benzamida	603,2
3.16	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-hidroxi piperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	522,2
3.17	Amida do ácido 1-{2-[4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-piperidino-4-carboxílico	549,2
3.18	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-benzamida	508,2

3.19	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-oxo-2-(3-oxopiperazin-1-il)-etil]-benzamida	521,2
3.20	4-(2-benzoil-fenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletil)-benzamida	524,2
3.21	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-2-oxoetil]-benzamida	556,1
3.22	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(3-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	536,2
3.23	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-[1,4]diazepan-1-il]-etil}-benzamida	632,5
3.24	4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-oxo-2-(4-oxopiperidin-1-il)-etil]-benzamida	520,3

Exemplo 4.1

4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-benzamida

a) Ácido 4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico

[0077] O composto título foi preparado a partir de 5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilamina [Yakugaku Zasshi; 88 (1968) 1361, 1365; Chem. Abstr.; 70 (1969) 68312] de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/c. MS (EI) 406.3 (MH⁺).

b) Éster etílico do ácido {4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0078] O composto título foi preparado a partir do

ácido 4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico e cloridrato do éster glicinoetílico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/d.

c) Ácido {4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0079] O composto título foi preparado a partir do éster etílico do ácido {4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/e. MS (EI) 463,1 (MH⁺).

d) 4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-benzamida

[0080] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético e piperidina de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f. MS (EI) 533.3 (MH⁺).

[0081] Os compostos da Tabela 4 foram preparados a partir do ácido {4-[5-fluor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 4.1/c) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f.

Tabela 4

Exemplo	Nome	MS (EI) (MH ⁺)
4.2	N-(2-azepan-1-yl-2-oxoetil)-4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida	544,4
4.3	4-[5-fluor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	546,3

4.4	4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	560,3
4.5	4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	574,4
4.6	4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)-etyl]-benzamida	607,4
4.7	4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperidin-1-il]-etyl}-benzamida	627,5

Exemplo 5.1

4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida

a) 2-cloro-4-flúor-1-(2-nitrofenóxi)-benzeno

[0082] O composto título foi preparado a partir de 2-cloro-4-fluorfenol de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/a.

b) 2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilamina

[0083] O composto título foi preparado a partir de 2-cloro-4-flúor-1-(2-nitrofenóxi)-benzeno de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/b.

c) Ácido 4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico

[0084] O composto título foi preparado a partir de 2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilamina de acordo com o método

descrito no Exemplo 1.1/c. MS (EI) 422,1 (MH⁺).

d) Éster etílico do ácido {4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0085] O composto título foi preparado a partir do ácido 4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico e cloridrato do éster glicinoetílico de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/d.

e) Ácido {4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}acético

[0086] O composto título foi preparado a partir do éster etílico do ácido {4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/e. MS (EI) 479 (MH⁺).

f) 4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxi piperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida

[0087] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético e 4-hidroxi piperidina de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f. MS (EI) 562,3 (MH⁺).

[0088] Os compostos da Tabela 5 forma preparados a partir do ácido {4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 5.1/e) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f.

Tabela 5

Exemplo	Nome	MS (EI) (MH ⁺)
5.2	4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	644,4

5.3	4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	658,5
5.4	4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperidin-1-il]-etil}-benzamida	643,4
5.5	4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	576,3
5.6	Amida do ácido 1-(2-{4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acetil)-piperidino-4-carboxílico	589,3
5.7	4-[2-(2-cloro-4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	644,4

Exemplo 6.1**4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida**

a) Ácido 4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]benzóico

[0089] O composto título foi preparado a partir de (2-aminofenil)-(2,4-diclorofenil)-metanona [Synthesis, (1980) 677-688] e do ácido 4-clorossulfonilbenzóico de

acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/c. MS (EI) 451 (MH⁺).

b) Éster etílico do ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0090] O composto título foi preparado a partir do ácido 4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzóico e cloridrato de éter glicinoetílico de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/d. MS (EI) 536,1 (MH⁺).

c) Ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0091] O composto título foi preparado a partir do éster etílico do ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/e. MS (EI) 508 (MH⁺).

d) 4-[2-[2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida

[0092] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético e 1-(2-pirrolidin-1-iletil)-piperazina (EMKA-Chemie) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f. MS (EI) 673,2 (MH⁺).

[0093] Os compostos da Tabela 6 foram preparados a partir do ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 6.1/c) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f.

Exemplo	Nome	MS (EI) (MH ⁺)
6.2	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-	701,4

	piperidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	
6.3	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	687,2
6.4	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-dimetilaminopropil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	661,4
6.5	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletel)-piperidin-1-il]-etil}-benzamida	672,4
6.6	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	591,2
6.7	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxi-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	605,2
6.8	Amida do ácido 1-(2-{4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acetil)-piperidino-4-carboxílico	618,3
6.9	4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(1-	673,4

	metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	
--	---	--

Exemplo 7.1**4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida****a) Ácido 4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico**

[0094] O composto título foi preparado a partir de 2-(4-fluorfenóxi)-fenilamina [HeIv. Chim. Acta; 48 (1965) 336-347] de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/c. MS (ei) 388,2 (MH⁺).

b) Éster etílico do ácido {4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0095] O composto título foi preparado a partir do ácido 4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico e cloridrato de éster glicinoetílico de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/d.

c) Ácido {4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0096] O composto título foi preparado a partir do éster etílico do ácido {4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/e. MS (EI) 445,1 (MH⁺).

d) 4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida

[0097] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f. MS (EI) 528,4 (MH⁺).

[0098] Os compostos da Tabela 7 foram preparados a partir do ácido {4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-

benzoilamino}-acético (Exemplo 7.1/c) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f.

Tabela 7

Exemplo	Nome	MS (EI) (MH ⁺)
7.2	4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-benzamida	512,3
7.3	4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	542,4
7.4	4-[2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	556,2

Exemplo 8.1

N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(4-trifluormetilfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida

a) Ácido 4-[2-(4-trifluormetilfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico

[0099] O composto título foi preparado a partir de 2-(4-trifluormetilfenóxi)-fenilamina [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. (1976) 1279-1285] de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/c. MS (EI) 438,0 (MH⁺).

b) Éster etílico do ácido {4-[2-(4-trifluormetilfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0100] O composto título foi preparado a partir de ácido 4-[2-(4-trifluormetilfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico e cloridrato de éster glicinoetílico de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/d.

c) Ácido (4-[2-(4-trifluormetilfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino)-acético

[0101] O composto título foi preparado a partir do éster etílico do ácido {4-[2-(4-trifluormetilfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/e. MS (EI) 475,2 (MH⁺).

d) N-[2-(4-Hidroxi piperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(4-trifluormetilfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida

[0102] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(4-trifluormetilfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético e de 4-hidroxipiperidina de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f. MS (EI) 578,3 (MH⁺).

Exemplo 9.1

N-[2-(4-Hidroxi piperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida

a) Ácido 4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico

[0103] O composto título foi preparado a partir de 2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilamina [J. Med. Chem. 13 (1970) 295-297] de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/c. MS (EI) 454,1 (MH⁺).

b) Éster etílico do ácido (4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino)-acético

[0104] O composto título foi preparado a partir de ácido 4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico e de cloridrato do éster glicinoetílico de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/d.

c) Ácido {4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0105] O composto título foi preparado a partir de

éster etílico do ácido {4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/e. MS (EI) 511 (MH⁺).

d) N-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil-4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida

[0106] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético e de 4-hidroxi-piperidina de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f. MS (EI) 594,3 (MH⁺).

[0107] Os compostos da Tabela 9 foram preparados a partir do ácido {4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 9.1/c) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f.

Tabela 9

Exemplo	Nome	MS (EI) (MH ⁺)
9.2	N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperazin-1-il]-etil}-4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida	676,5
9.3	N-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida	676,5

Exemplo 10.1

4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida

a) 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrofenóxi)-benzeno

[0108] O composto título foi preparado a partir de 4-bromo-2-clorofenol de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/a. MS (EI) 329,3 (MH⁺).

b) 2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilamina

[0109] O composto título foi preparado a partir de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrofenóxi)-benzeno de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/b. MS (EI) 300,2 (MH⁺).

c) Ácido 4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico

[0110] O composto título foi preparado a partir de 2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilamina de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/c. MS (EI) 483,4 (MH⁺).

d) Éster etílico do ácido (4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino)-acético

[0111] O composto título foi preparado a partir do ácido 4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzóico e cloridrato de éster glicinoetílico de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/d.

e) Ácido {4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético

[0112] O composto título foi preparado a partir de éster etílico do éster etílico do ácido (4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino)-acético de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/e. MS (EI) 541,1 (MH⁺).

f) 4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida

[0113] O composto título foi preparado a partir de ácido {4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético e 4-hidroxipiperidina de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f. MS (EI) 623,3 (MH⁺).

[0114] Os compostos da Tabela 10 foram preparados a partir do ácido {4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-

fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 10.1/e) de acordo com o método descrito no Exemplo 1.1/f.

Tabela 10

Exemplo	Nome	MS (EI) (MH ⁺)
10.2	4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	705,4
10.3	4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida	720,4
10.4	4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperidin-1-il]-etil}-benzamida	705,4
10.5	Amida do ácido 1-(2-{4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acetil)-piperidino-4-carboxílico	651,3
10.6	4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida	638,3
10.7	4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida	706,4

Exemplo 11.1

Cloridrato de N-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)-4-(2-

fenoxifenilsulfamoil)-benzamida

[0115] A uma solução agitada de ácido [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético (Exemplo 2.1/c) (36 mg, 0,085 mmol) em uma mistura de diclorometano (2 mL) e dimetilformamida (0,2 mL) e éster terc-butílico do ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (Fluka) (20 mg, 0,1 mmol), HBTU (46 mg, 0,12 mmol) e trietilamina (30 µL, 0,2 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 h, a seguir purificada por cromatografia em coluna usando Kieselgel 60 (0,015 - 0,040 mm) como adsorvente (Merck) e gradiente de eluição iniciando em 100% de eluente A e processando até 100% de eluente B em um período de 20 minutos (eluente A: n-hexano; eluente B: acetato de etila). O composto purificado foi dissolvido em acetato de etila (0,5 mL) ácido clorídrico 2,5 M em acetato de etila (2,0 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 h. O produto precipitado foi filtrado, lavado com éter dietílico e seco em vácuo para produzir 29 mg (62%) do composto título. MS (EI) 509,2 (MH⁺).

Exemplo 11.2**Cloridrato de N-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida**

[0116] O composto título foi preparado a partir do ácido [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético (Exemplo 2.1/c) e éster terc-butílico do ácido piperazino-1-carboxílico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 495,2 (MH⁺).

Exemplo 11.3**Cloridrato de N-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida**

[0117] O composto título foi preparado a partir do ácido [4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético (Exemplo 2.1/c) e éster terc-butílico do ácido piperidin-4-ilcarbâmico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 509,0 (MH⁺).

Exemplo 11.4

Cloridrato de 4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-benzamida

[0118] O composto título foi preparado a partir do ácido (4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino)-acético (Exemplo 1.1/e) e éster terc-butílico do ácido piperazino-1-carboxílico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 564.2 (MH⁺).

Exemplo 11.5

Cloridrato de N-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)-4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida

[0119] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 1.1/e) e éster terc-butílico do ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (Fluka) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 578,2 (MH⁺).

Exemplo 11.6

Cloridrato de 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)-benzamida

[0120] O composto título foi preparado a partir do ácido [4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético (Exemplo 3.1/c) e éster terc-butílico do ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (Fluka) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 521,2 (MH⁺).

Exemplo 11.7

Cloridrato de 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-benzamida

[0121] O composto título foi preparado a partir do ácido [4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético (Exemplo 3.1/c) e éster terc-butílico do ácido piperazino-1-carboxílico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 507,2 (MH⁺).

Exemplo 11.8

Cloridrato de N-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzamida

[0122] O composto título foi preparado a partir do ácido [4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzoilamino]-acético (Exemplo 3.1/c) e éster terc-butílico do ácido piperidin-4-ilcarbâmico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 521,2 (MH⁺).

Exemplo 11.9

Cloridrato de N-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida

[0123] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 1.1/e) e éster terc-butílico do ácido piperidin-4-ilcarbâmico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 577,2 (MH⁺).

Exemplo 11.10

Cloridrato de 4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-benzamida

[0124] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[5-flúor-2-(4-fluorfenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 4.1/c) e éster terc-butílico do ácido piperazino-1-carboxílico (Aldrich) de acordo com o

método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 531,2 (MH⁺).

Exemplo 11.11

Cloridrato de N-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)-4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzamida

[0125] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 6.1/c)) éster do ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (Fluka) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 589,3 (MH⁺).

Exemplo 11.12

Cloridrato de 4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-benzamida

[0126] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 6.1/c)) e éster terc-butílico do ácido piperazino-1-carboxílico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 575,3 (MH⁺).

Exemplo 11.13

Cloridrato de N-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzamida

[0127] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(2,4-diclorobenzoil)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 6.1/c)) e éster terc-butílico do ácido piperidin-4-il-carbâmico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 589,3 (MH⁺).

Exemplo 11.14

Cloridrato de N-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida

[0128] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(4-trifluormetoxifenóxi)-fenilsulfamoil]-

benzoilamino}-acético (Exemplo 9.1/c) e éster terc-butílico do ácido piperazino-1-carboxílico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 579,3 (MH⁺).

Exemplo 11.15

Cloridrato de 4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-benzamida

[0129] O composto título foi preparado a partir do ácido {4-[2-(4-bromo-2-clorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzoilamino}-acético (Exemplo 10.1/e) e éster terc-butílico do ácido piperazino-1-carboxílico (Aldrich) de acordo com o método descrito no Exemplo 11.1. MS (EI) 609,2 (MH⁺).

Exemplo 12

N-((S)-2-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxoetil)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida

[0130] Uma mistura agitada de N-[2-((S)-5-benzil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida (Exemplo 2.61) (46 mg, 0,077 mmol) e 10 % Pd/C (10 mg) em ácido acético (5 mL) foi hidrogenada a 5 bar em temperatura ambiente por 2 h. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando Kieselgel 60 (0,015 - 0,040 mm) (Merck) como adsorvente e clorofórmio:metanol:hidróxido de amônio = 9:1:0,1 como eluente para produzir 37,9 mg (97%) do composto título. MS (EI) 507,1 (MH⁺).

Exemplo 13

Preparação de composições farmacêuticas

a) Comprimidos:

[0131] 0,01 a 50% de ingrediente ativo de Fórmula

(I), 15 a 50% de lactose, 15 a 50% de amido de batata, de 5 a 15% de polivinilpirrolidona, de 1 a 5% de talco, de 0,01 a 3% de estearato de magnésio, de 1 a 3% de dióxido de silício coloidal e de 2 a 7% de ultra-amilopectina foram misturados, a seguir granulados por granulação úmida e pressionados em comprimidos.

b) Drágeas, comprimidos revestidos com filme:

[0132] Os comprimidos feitos de acordo com o método descrito acima foram revestidos por uma camada consistindo em filme entero ou gastrossolvente, ou de açúcar e talco. As drágeas foram polidas por uma mistura de cera de abelha e cera de carnaúba.

c) Cápsulas:

[0133] De 0,01 a 50% de ingrediente ativo de fórmula (I), de 1 a 5% de laurilsulfato de sódio, de 15 a 50% de amido, de 15 a 50% de lactose, de 1 a 3% de dióxido de silício coloidal e de 0,01 a 3% de estearato de magnésio foram completamente misturados, a mistura passou através de uma peneira e foi preenchida em cápsulas de gelatina dura.

d) Suspensões:

[0134] Ingredientes: de 0,01 a 15% de ingrediente ativo de fórmula (I), de 0,1 a 2% de hidróxido de sódio, de 0,1 a 3% de ácido cítrico, de 0,05 a 0,2% de nipagin (metil-4-hidroxibenzoato de sódio), de 0,005 a 0,02% de nipasol, de 0,01 a 0,5% de carbopol (ácido poliacrílico), de 0,1 a 5% de etanol 96%, de 0,1 a 1% de agente flavorizante, de 20 a 70% de sorbitol (solução aquosa a 70%) e de 30 a 50% de água destilada.

[0135] Carbopol foi adicionado à solução de nipagin e ácido cítrico em 20 mL de água destilada em pequenas

porções sob agitação vigorosa, e a solução foi deixada em repouso por 10 - 12 h. A seguir o hidróxido de sódio em 1 mL de água destilada, a solução aquosa de sorbitol e finalmente o flavor de framboesa etanólico foram adicionados com agitação. A esse veículo o ingrediente ativo foi adicionado em pequenas porções e suspenso com um homogeneizador mergulhador. Finalmente a suspensão foi preenchida até o volume final desejado com água destilada e o xarope da suspensão passou pelo equipamento de moagem de colóide.

e) Supositórios:

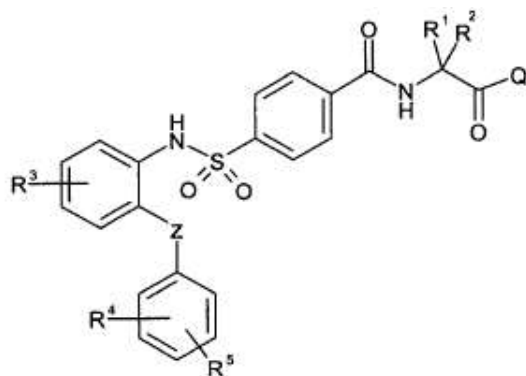
[0136] Para cada supositório de 0,01 a 15% de ingrediente ativo de fórmula (I) e de 1 a 20% de lactose foram totalmente misturados, a seguir 50 a 95% de adeps pró-supositório (por exemplo, Witepsol 4) foi fundido, esfriado até 35 °C e a mistura do ingrediente ativo e de lactose foi misturada com um homogeneizador. A mistura obtida foi moldada em formas esfriadas.

f) Composições de ampolas de pó liofilizado

[0137] Uma solução 5% de manitol ou lactose foi feita com água bidestilada para uso em injeção, e a solução foi filtrada de modo a ter a solução estéril. Uma solução de 0,01 a 5% do ingrediente ativo de fórmula (I) também foi feita com água bidestilada para uso em injeção, e essa solução foi filtrada de modo a obter a solução estéril. Essas duas soluções foram misturadas sob condições assépticas, preenchidas em porções de 1 mL nas ampolas, o conteúdo das ampolas foi liofilizado, e as ampolas foram vedadas sob nitrogênio. Os conteúdos das ampolas foram dissolvidos em água estéril ou solução de cloreto de sódio aquoso estéril 0,9% (fisiológica) antes da administração.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos antagonistas do receptor B1 da bradicinina derivados de fenilsulfamoilbenzamida **caracterizados** por possuir a fórmula (I):



(I)

em que

R¹ é átomo de hidrogênio ou um grupo alquil C₁-C₄;

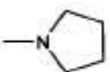
R² é selecionado de (1) átomo de hidrogênio; (2) grupo alquil linear ou ramificado C₁-C₆; (3) -(CH₂)_n-NH₂; (4) -(CH₂)_n-OH; (5) -(CH₂)_n-CO-NH₂; (6) -(CH₂)_n-COOR^c; (7) benzil opcionalmente substituído com um ou mais grupos hidroxila ou átomo de halogênio; ou

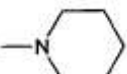
R¹, R² e o átomo de carbono ao qual eles estão ligados juntos formam um anel cicloalquílico de 3 a 7 membros;

R³, R⁴ e R⁵ são independentemente um do outro átomo de hidrogênio; átomo de halogênio; ciano; nitro; amino; ou amino substituído com um ou mais grupos alquil C₁-C₄; trifluormetil; alquil C₁-C₄; alcóxi C₁-C₄; trifluormetóxi; alcóxicarbonil C₁-C₄; -C(=O)-NH₂ ou grupo hidroxila;

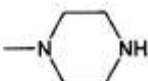
Z é selecionado de (1) uma ligação simples; (2) de átomo de oxigênio; (3) de grupo CH₂; (4) de grupo CO; (5) de grupo NR^c; (6) de átomo de S; (7) de grupo SO₂;

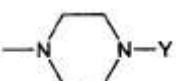
Q é selecionado de

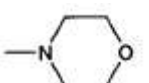
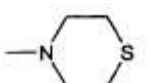
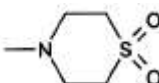
(1) , opcionalmente substituído com o grupo $-(CH_2)_m-OH$, ou o grupo $-(CH_2)_n-X-P$;

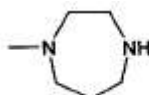
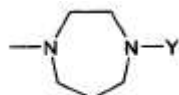
(2) , opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquil C_1-C_4 , um ou mais átomos de halogênio, grupo $-(CH_2)_m-OH$, grupo $-(CH_2)_m-NH_2$, grupo $-(CH_2)_m-CO-NH_2$, grupo trifluormetil, grupo oxo, grupo $-(CH_2)_m-CN$; grupo $-NH-CO-(alquil\ C_1-C_4)$, grupo $-NH-SO_2-(alquil\ C_1-C_4)$, grupo $-(CH_2)_m-COOR^c$, grupo $CO-NR^cR^d$, grupo $-(alcóxi\ C_1-C_4)$, grupo $-NH-CO-(CH_2)_m-CF_3$, grupo $-NH-SO_2-CH_2-CF_3$;

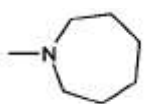
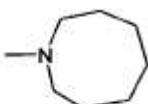
(3) grupo 

(4) , opcionalmente substituído com o grupo oxo, grupo $-SO_2-(alquil\ C_1-C_4)$, grupo alquil C_1-C_4 , grupo $-CO-(alquil\ C_1-C_4)$, grupo $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-OH$, grupo $-(CH_2)_m-OH$, grupo $-SO_2-NR^cR^d$, grupo $-CO-NR^cR^d$;

(5) grupo 

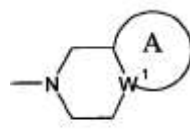
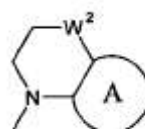
(6) grupo  ou  ou 

(7) grupo  ou 

(8) grupo  ou 

, opcionalmente substituído com o grupo $-(CH_2)_m-OH$

(9) grupo 

(10) grupo  ou 

(11) grupo



Y é selecionado de (1) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^a\text{R}^b$; (2) grupo $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{P}$;

n é um número inteiro de 0 a 6;

m é um número inteiro de 0 a 3;

X é selecionado de (1) ligação simples; (2) átomo de oxigênio; (3) grupo $-\text{CO}-\text{NR}^c$; (4) grupo CO ou SO_2 ;

P é selecionado de (1) grupo fenil, opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, hidroxila, ciano, amino ou grupo alquil C_1-C_4 ; (2) um anel de 4 a 7 membros saturados, parcialmente insaturados ou aromáticos contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S, SO_2 e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, hidroxila, ciano, amino ou grupo alquil C_1-C_4 ; (3) grupo cicloalquil C_5-C_8 ;

R^a e R^b são (1) átomo de hidrogênio, com a condição de que R^a e R^b não podem ser simultaneamente átomos de hidrogênio; (2) grupo alquil C_1-C_6 linear ou ramificado; (3) R^a , R^b e o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados juntos, formam um anel de 4 a 7 membros saturados, parcialmente insaturados ou aromáticos contendo de 0 a 3 heteroátomos (além do átomo de nitrogênio ao qual R^a e R^b estão ligados) selecionados de O, S, SO_2 e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, ciano, hidroxila ou grupo alquil C_1-C_4 ;

R^c é átomo de hidrogênio ou grupo alquil C_1-C_4 ;

R^d é átomo de hidrogênio, grupo alquil C_1-C_4 , grupo hidroxialquil C_1-C_4 , grupo cicloalquil C_3-C_8 ;

Re é átomo de hidrogênio, grupo alquil C₁-C₄, grupo benzil;

A é (1) um anel cicloalquil C₄-C₇; (2) um anel de 5 a 7 membros saturados, parcialmente insaturados ou aromáticos contendo de 0 a 4 heteroátomos, incluindo W¹ selecionado de O, S, SO₂ e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, ciano, hidroxila, amino, fenil ou grupo alquil C₁-C₄;

B é um anel de 4 a 7 membros saturados, parcialmente insaturados ou aromáticos contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S, SO₂ e N; em que o referido anel é opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, oxo, ciano, hidroxila, amino, fenil ou grupo alquil C₁-C₄;

W¹ é um átomo de carbono, átomo de nitrogênio ou grupo CH;

W² é um átomo de oxigênio, átomo de enxofre, NH, CH₂ ou grupo SO₂;

e antípodas óticas ou racematos e/ou sais.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser selecionado do grupo de

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-dimetilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(2-dietilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-

2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]-etil}-
benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(1-metilpiperidin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-
benzamida; 4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletel)-piperidin-1-il]-etil}-
benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)-[1,4]diazepan-1-il]-2-oxoetil}-
benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-piperidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]-etil}-
benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-dimetilaminopropil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-
benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-[1,4]diazepan-1-il]-etil}-
benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-
benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-{2-oxo-2-[4-(2-piperidin-1-iletel)-piperazin-1-il]-etil}-
benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-etil]-benzamida;

4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-[2-(4-

hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida;

N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperazin-1-il]-etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

N-{2-[4-(2-dimetilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

N-{2-[4-(2-dietilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-piperazin-1-il]-etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

N-{2-[4-(3-dimetilaminopropil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperidin-1-il]-etil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

Amida do ácido 1-{2-[4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-piperidino-4-carboxílico;

N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

N-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

Cloridrato de N-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

Cloridrato de N-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

Cloridrato de N-[2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-4-(2-fenoxifenilsulfamoil)-benzamida;

Cloridrato de 4-[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-N-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-benzamida;

Cloridrato de N-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)-4-

[2-(2,4-diclorofenóxi)-fenilsulfamoil]-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-[4-(2-dimetilaminoetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-benzamida;
N-(2-azepan-1-il-2-oxoetil)-4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-cianopiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-oxo-2-(4-trifluormetilpiperidin-1-il)-etil]-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-[4-(1-metilpiperidin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-[4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-oxo-2-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-[4-(3-dimetilaminopropil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-{2-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-1-il]-etil}-benzamida;
4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida;

Amida do ácido 1-{2-[4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-benzoilamino]-acetil}-piperidino-4-carboxílico;

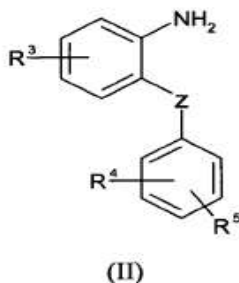
Cloridrato de 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-[1,4]diazepan-1-il-2-oxoetil)-benzamida;

Cloridrato de 4-(2-benzoilfenilsulfamoil)-N-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-benzamida.

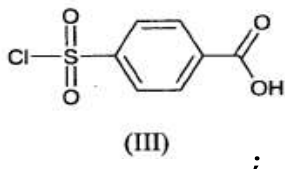
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou antípodas óticas ou racematos ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo **caracterizado** por ser para uso em um método de tratamento e/ou prevenção de uma condição que requeira inibição de um receptor de bradicinina.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** por o receptor de bradicinina ser o receptor de bradicinina B1.

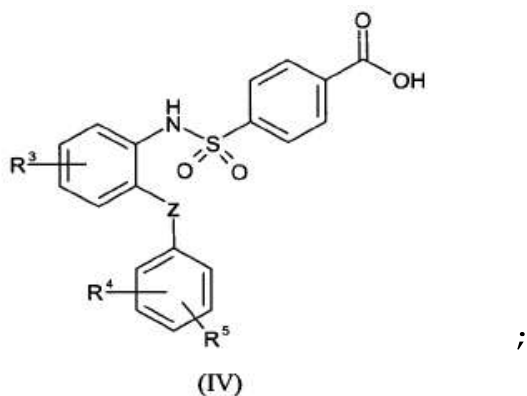
5. Processo para preparar os compostos de fórmula (I), conforme definidos na reivindicação 1, **caracterizado** por compreender a reação de um derivado de amina de fórmula (II)



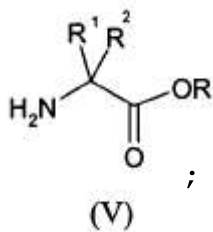
em que o significado de R³, R⁴ e R⁵ é conforme definido para a fórmula (I) - com cloreto de sulfonila de fórmula (III)



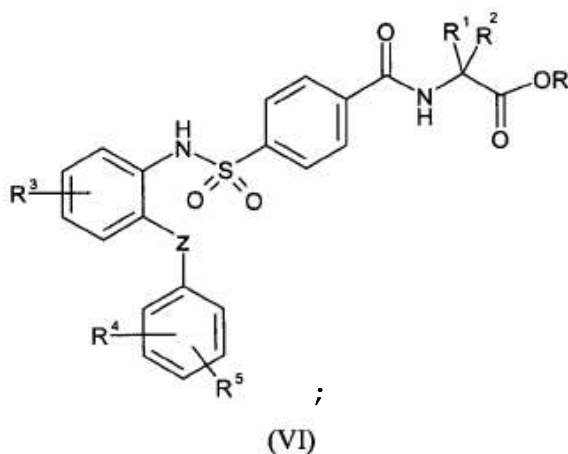
a seguir, reagindo o derivado do ácido fenilsulfamoilbenzóico obtido dessa forma de fórmula (IV)



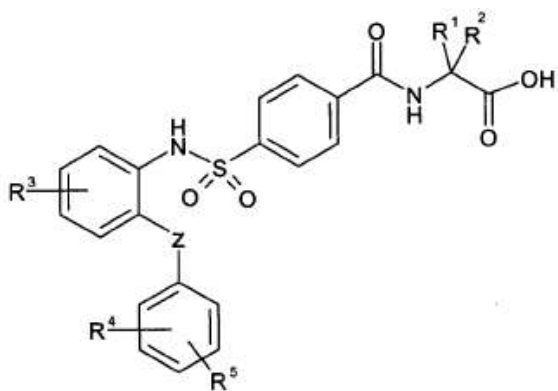
em que o significado de R^3 , R^4 e R^5 é conforme definido acima para a fórmula (I) - com um aminoácido de fórmula (V)



em que o significado de R^1 e R^2 é conforme definido acima para a fórmula (I) e R é grupo alquil C_1-C_4 - e hidrolisando o composto obtido desta forma de fórmula (VI)



em que os significados de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R são conforme definidos acima - para fornecer um derivado de ácido de fórmula (VII)



(VII) ;

em que os significados de R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são conforme definidos acima - finalmente reagindo o derivado ácido de fórmula (VII) e o derivado de amina Q, e para obter um derivado de fenilsulfamoilbenzamida de fórmula (I) ou antípodas óticas ou racematos e/ou sais farmacologicamente aceitáveis.

6. Processo para preparar os compostos de Fórmula (I), conforme definidos na reivindicação 1, **caracterizado** por compreender a transformação de um composto de fórmula (I) em um outro composto de Fórmula (I) pela introdução de novos substituintes e/ou modificação ou remoção dos existentes, e/ou formação de sal e/ou liberação do composto dos sais.

7. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), conforme definido na reivindicação 1, ou antípodas óticas ou racematos ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

8. Uso de um composto de fórmula (I), conforme definido na reivindicação 1, ou antípodas óticas ou racematos ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo **caracterizado** por ser para a produção de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de uma condição a qual

requiera a inibição de um receptor de bradicinina.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** por o receptor de bradicinina ser o receptor de bradicinina B1.