

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

(21) **PI0617167-2 A2**

(22) Data de Depósito: 08/09/2006
(43) Data da Publicação: 12/07/2011
(RPI 2114)



(51) Int.Cl.:

C07D 417/14 2006.01
C07D 403/12 2006.01
C07D 207/46 2006.01
A61K 31/506 2006.01
A61K 31/4015 2006.01
A61K 31/404 2006.01
A61P 35/00 2006.01

(54) Título: **SULFONILPIRRÓIS COMO INIBIDORES DE HDAC'S**

(30) Prioridade Unionista: 21/09/2005 EP 05 108728.6

(73) Titular(es): NYCOMED GMBH

(72) Inventor(es): Jurgen Volz, Martin Feth, Matthias Muller, Rolf-Peter Hummel, Thomas Beckers, Thomas Bär, Thomas Maier

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006066197 de 08/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/039404 de 12/04/2007

(57) Resumo: SULFONILPIRROIS COMO INIBIDORES DE HDAC SA presente invenção refere-se a compostos de uma certa fórmula 1, em que Ri, R2, R3, R4, R5, R6 e R7 têm os significados indicados na descrição, bem como os sais dos mesmos são novos inibidores de HDAC eficazes.



PI0617167-2

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SULFONIL-PIRRÓIS COMO INIBIDORES DE HDAC'S**".

Campo de Aplicação da Invenção

5 A presente invenção refere-se a novos derivados de N-sulfonilpirrol, que são usados na indústria farmacêutica para a rendimento de composições farmacêuticas.

A presente invenção também refere-se a certos sais dos mesmos derivados de N-sulfonilpirrol, que são usados na indústria farmacêutica para a rendimento de composições farmacêuticas.

10 Antecedentes Técnicos Conhecidos

Regulação transcricional em células é um processo biológico complexo. Um princípio básico é a regulação por modificação pós-translacional de proteínas de histona, isto é, proteínas de histona H2A/B, H3 e H4 formando o complexo de núcleo de histona octamérico. Estas modificações em terminal N complexas em resíduos de lisina por acetilação ou metilação e em resíduos de serina por fosforilação constituem parte do assim chamado "núcleo de histona" (Strahl & Ellis, Nature 403, 41-45, 2000). Em um modelo simples, a acetilação de resíduos de lisina positivamente carregados diminui a afinidade ao DNA negativamente carregado, que agora torna-se acessível para a entrada de fatores de transcrição.

20 Acetilação e desacetilação de histona são catalisadas por histona acetiltransferases (HATs) e histona desacetilases (HDACs). HDACs são associadas com complexos repressores transcricionais, mudando a cromatina para uma transcricionalmente inativa, estrutura silenciosa (Marks e outro. Nature câncer Rev 1, 194-202, 2001). O oposto mantém-se verdadeiro para HATs que são associadas com complexos ativadores transcricionais. Três classes diferentes de HDACs foram descritas até aqui, isto é, classe I (HDAC 1-3, 8) com Mr = 42-55 kDa primariamente localizada no núcleo e sensível com respeito à inibição por Tricostatina A (TSA), classe II (HDAC 4-7, 9, 10) com Mr = 120-130kDa e sensibilidade à TSA e classe III (Sir2 homólogos) que são bastante distintas por suas dependências ao NAD⁺ e insensibilidade à TSA (Ruijter e outro. Biochem.J. 370, 737-749, 2003;

Khochbin e outro. *Curr Opin Gen Dev* 11, 162-166, 2001; Verdin e outro. *Trends Gen* 19, 286-293, 2003). HDAC 11 com Mr = 39kDa foi clonada recentemente e exibiu homologia a membros de família de classes I e II (Gao e outro. *J Biol Chem* 277, 25748-25755, 2002). HATs e HDACs existem em grandes complexos juntamente com o fator de transcrição e proteínas de plataforma em células (Fischle e outro. *Mol Cell* 9, 45-47, 2002). Surpreendentemente, apenas cerca de 2% de todos os genes são regulados por acetilação de histona (von Lint e outro. *Gene Expression* 5, 245-253, 1996). Novos estudos com SAHA em células de mieloma múltiplo mostraram que estas mudanças transcricionais podem ser agrupadas em classes de gene funcionais distintas importantes para, por exemplo, regulação de apoptose ou proliferação (Mitsiades e outro. *Proc Natl Acad Sci* 101, pp. 540, 2004).

Existem diferentes substratos para proteínas de histona. Para HDACs, estes incluem fatores de transcrição como p53 e TFII e/ou proteínas acompanhantes como Hsp90 (Johnstone & Licht, *Cancer Cell* 4, 13-18, 2003). Portanto o nome correto para HDACs seria desacetilases de proteína específicas de lisina. Como uma consequência destas descobertas, inibidores de HDACs não realizam apenas estrutura de cromatina e transcrição de gene, porém também função e estabilidade de proteína por regulação de acetilação de proteína em geral. Esta função de HDACs em acetilação de proteína pode também ser importante para entendimento de repressão de gene imediata por tratamento com HDIs (von Lint e outro. *Gene Expression* 5, 245-253, 1996). Neste respeito, proteínas envolvidas em transformação oncogênica, regulação de apoptose e desenvolvimento de célula maligna são de particular importância.

Diferentes publicações realçam a importância de acetilação de histona para desenvolvimento de câncer (revisado por Kramer e outro. *Trends Endocrin Metabol* 12, 294-300, 2001; Marks e outro. *Nature Cancer Rev* 1, 194-202, 2001). Estas doenças incluem

(i) mutações da proteína de ligação de elemento de resposta a cAMP de HAT(CBP) associadas com síndrome de Rubinstein-Taybi, uma pré-disposição ao câncer (Murata e outro. *Hum Mol Genet* 10, 1071-1076, 2001),

(ii) recrutamento aberrante de atividade de HDAC1 por fatores de transcrição em leucemia promielocítica aguda (APL) pelo gene de fusão de receptor α de PML-ácido retinóico (He e outro. Nat genet 18, 126-135, 1998)

5 (iii) recrutamento aberrante de atividade de HDAC pela proteína BCL6 superexpressa em linfoma de não Hodgkins (Dhordain e outro. Nucl Acids Res 26, 4645-4651, 1998) e finalmente

(iv) recrutamento aberrante de atividade de HDAC pela proteína de fusão de AML-ETO em leucemia mielógena aguda (subtipo AML M2; Wang e outro. Proc Natl Acad Sci USA 95, 10860-10865, 1998). Neste sub-
10 tipo de AML, o recrutamento de atividade de HDAC1 casualmente resulta em silenciamento do gene, um bloqueio de diferenciação e transformação oncogênica.

(v) gene de HDAC1 *knock-out* em camundongos mostrou que
15 HDAC1 tem uma função profunda em proliferação de célula tronco embrionária por repressão de inibidores de cinase dependentes de ciclina p21^{waf1} e p27^{kip1} (Laguer e outro. Embo J. 21, 2672-2681, 2002). Uma vez que p21^{waf1} é induzido por HDIs em muitas linhagens de célula de câncer, HDAC1 pode ser um componente crucial em proliferação de célula de câncer também.
20 Experimentos de gene *knock down* com base em siRNA iniciais em células HeLa sustentam esta hipótese (Glaser e outro. 310, 529-536, 2003)

(vi) HDAC2 é superexpressa em carcinoma de cólon sob ativação constitutiva da trilha de sinalização de wnt/ β -catenina/TCF por perda de proteína de adenomatose polipose coli (APC) funcional como relatado por
25 Zhu e outro. recentemente (Cancer Cell 5, 455-463, 2004).

No nível molecular, uma pleitora de dados publicados com vários inibidores de HDAC como Tricostatina A (TSA) mostrou que muitos genes relevantes de câncer são super- ou sub-regulados. Estes incluem p21^{waf1}, Ciclina E, fator de crescimento de transformação β (TGF β), p53 ou os genes
30 supressores de tumor de von Hippel-Lindau (VHL), que são superregulados, enquanto Bcl-XL, bcl2, fator induzível por hipóxia (HIF)1 α , fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e Ciclina A/D são sub-regulados por inibi-

ção de HDAC (revisado por Kramer e outro. Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001). Inibidores de HDAC interrompem as células em G1 e G2/M dentro do ciclo celular e esgotam as células na fase S, como mostrado para Depsipeptídeo como um exemplo (Sandor e outro., British J Cancer 83, 817-825, 2000). Compostos inibitórios de HDAC induzem apoptose independente de caspase3/8 e p53 e têm atividade anti-tumor ampla. Atividade antiangiogênica foi descrita também, que pode ser relacionada à sub-regulação de VEGF e HIF1 α . Em resumo, a inibição de HDAC afeta as células de tumor em diferentes níveis moleculares e múltiplas proteínas celulares são alvejadas.

Interessantemente, inibidores de HDAC foram descobertos induzir diferenciação celular e esta atividade farmacológica pode contribuir para sua atividade anticâncer também. Por exemplo foi mostrado recentemente que ácido hidroxâmico de suberoilânilda (SAHA) induz diferenciação de linhagens de célula de câncer de mama, exemplificada por resíntese de proteína de glóbulo de membrana de gordura do leite (MFMG), lipídeo e proteína de glóbulo de gordura do leite (Munster e outro. Cancer Res. 61, 8492, 2001).

Existe crescimento racional para sinergismo de inibidores de HDAC com fármacos de câncer específicos alvo bem como quimioterápicos. Por exemplo, sinergismo foi mostrado para SAHA com o inibidor de cinase/cdk flavopiridol (Alemenara e outro. Leukemia 16, 1331-1343, 2002), para LAQ-824 com o inibidor de bcr-abl cinase Glivec em células de CML (Nimmanapalli e outro. Cancer Res. 63, 5126-5135, 2003) e para SAHA e Tricostatina A (TSA) com etoposida (VP16), cisplatina e doxorubicina (Kim e outro. Cancer Res. 63, 7291-7300, 2003) e LBH589 com o inibidor de hsp90 17-alil-amino-demetóxi-geldanamicina (17-AAG; George e outro. Blood online, Oct.28, 2004). Também foi mostrado que a inibição de HDAC causa reexpressão de receptores de estrogênio ou androgênio em células de câncer de mama e próstata com o potencial de resensibilizar estes tumores à terapia anti-hormonal (Yang e outro. Cancer Res. 60, 6890-6894, 2000; Nakayama e outro. Lab Invest 80, 1789-1796, 2000).

Inibidores de HDAC de várias classes químicas foram descritos na literatura com quatro classes mais importantes, isto é, (i) análogos de ácido hidroxâmico, (ii) análogos de benzamida, (iii) peptídeos/peptolídeos cíclicos e (iv) análogos de ácido graxo. Um resumo compreensivo de inibidores de HDAC conhecidos foi publicado recentemente (Miller e outro. J Med Chem 46, 5097-5116, 2003). Existem apenas dados limitados publicados com respeito à especificidade dos mesmos inibidores de histona deacetilase. Em geral, a maioria dos HDI com base em hidroxamato não é específica com respeito às enzimas HDAC classes I e II. Por exemplo, TSA inibe HDACs 1, 3, 4, 6 e 10 com valores IC_{50} em torno de 20nM, enquanto HDAC8 foi inibida com $IC_{50} = 0,49 \mu M$ (Tatamiya e outro, AACR Annual Meeting 2004, Abstract #2451). Porém existem exceções como a Tubacina de HDI experimental, seletiva para a enzima classe II HDAC 6 (Haggarty e outro. Proc natl Acad Sci USA 100, 4389-4394, 2003). Além disso, dados sobre a seletividade de classe I de HDIs de benzamida são emergentes. EM-275 inibiu HDAC 1 e 3 classe I com $IC_{50} = 0,51 \mu M$ e $1,7 \mu M$, respectivamente. Em contraste HDACs 4, 6, 8 e 10 classe II foram inibidas com valores IC_{50} de $>100 \mu M$, $>100 \mu M$, $82,5 \mu M$ e $94,7 \mu M$, respectivamente (Tatamiya e outro, AACR Annual Meeting 2004, Abstract #2451). Até aqui não está claro se a especificidade com respeito às enzimas HDAC classe I ou II ou uma iso-enzima única definida deve ser superior considerando o índice e eficácia terapêutica.

Estudos clínicos em câncer com inibidores de HDAC são contínuos, isto é, com SAHA (Merck Inc.), ácido Valpróico, FK228/Depsipeptídeo (Gloucester Pharmaceuticals/NCI), MS275 (Berlex-Schering), NVP LBH-589 (Novartis), PXD-101 (Topotarget/Curagen), MGCD0103 (methylgene Inc.) e Pivaloioximetilbutirato/Pivanex (Titan Pharmaceuticals). Estes estudos mostraram primeiro a evidência de eficácia clínica, realçada recentemente por respostas parciais e completas com FK228/Depsipeptídeo em pacientes com linfoma de célula T periférica (Plekarz e outro. Blood, 98, 2865-2868, 2001) e linfoma de célula B grande difuso por SAHA (Kelly e outro. J. Clin. Oncol. 23, 3923-3931, 2005).

Publicações recentes também mostraram possível uso médico de inibidores de HDAC em doenças diferentes para câncer. Estas doenças incluem lúpus eritematoso sistêmico (Mishra e outro. *J Clin Invest* 111, 539-552, 2003; Reilly e outro. *J. Immunol.* 173, 4171-4178, 2004), artrite reumatóide (Chung e outro. *Mol Therapy* 8, 707-717, 2003; Nishida e outro. *Arthritis & Rheumatology* 50, 3365-3376, 2004), doenças inflamatórias (Leoni e outro. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 2995-3000, 2002) e doenças neurodegenerativas tipo Doença de Huntington (Steffan e outro. *Nature* 413, 739-743, 2001, Hockly e outro. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(4):2041-6, 2003).

Quimioterapia de câncer foi estabelecida com base no conceito de que células de câncer com proliferação descontrolada e uma proporção elevada de células em mitose são mortas preferencialmente. Fármacos quimioterápicos de câncer padrão finalmente matam as células de câncer por indução de morte celular programada ("apoptose") alvejando-se processos celulares básicos e moléculas, isto é, RNA/DNA (agentes de alquilação e carbamilação, análogos de platina e inibidores de topoisomerase), metabolismo (fármacos desta classe são denominados antimetabólitos) bem como o aparelho de fuso mitótico (estabilizando e desestabilizando inibidores de tubulina). Inibidores de histona desacetilases (HDIs) constituem uma nova classe de fármacos anticâncer com atividade de indução de apoptose e diferenciação. Alvejando-se histona desacetilases, HDIs afetam a acetilação de histona (proteína) e estrutura de cromatina, induzindo uma reprogramação transcricional complexa, exemplificada por reativação de genes supressores de tumor e repressão de oncogenes. Além de afetar a acetilação de resíduos de lisina de terminal N em proteínas de histona nucleares, existem alvos de não histona importantes para biologia célula de câncer tipo proteína de choque térmico 90 (Hsp90) ou a proteína supressora de tumor p53. O uso médico de HDIs pode não ser restrito à terapia de câncer, uma vez que a eficácia em modelos para doenças inflamatórias, artrite reumatóide e neurodegeneração foi mostrada.

Pirrolil propenamidas substituídas por acetila ou benzoíla são descritas na literatura pública como inibidores de HDAC, enquanto a conec-

tividade do grupo acila é na posição 2 ou 3 do andaime de pirrol. (Mai e outro, Journal Med. Chem. 2004, Vol. 47, Nº 5, 1098-1109; ou Ragno e outro, Journal Med. Chem. 2004, Vol. 47, Nº 5, 1351-1359). Outros derivados de ácido hidroxâmico substituído por pirrolila são descritos na US4960787 como
5 inibidores de lipoxigenase ou na US6432999 como inibidores de ciclooxigenase ou na EP570594 como inibidores de crescimento celular.

Vários compostos, que são referidos ser inibidores de HDAC, são relatados nos WO 01/38322; WO 03/024448; US 2005/0234033; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, Nº 24, 5097-5116; Journal Med. Chem. 2003,
10 Vol. 46, Nº 4, 512-524; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, Nº 5, 820-830; e em Current Opinion Drug Discovery 2002, Vol. 5, 487-499.

Derivados de N-sulfonilpirrol são descritos como inibidores de HDAC no pedido internacional WO 2005/087724, a descrição do qual é incorporada aqui por referência.

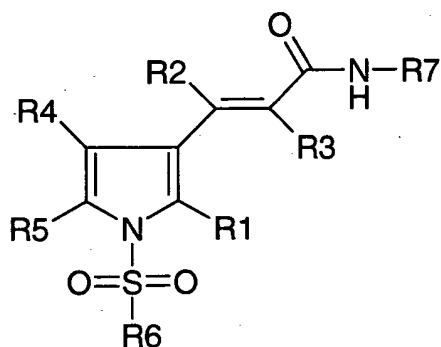
15 Neste contexto permanece uma necessidade na técnica para novos, bem tolerados e mais eficazes inibidores de HDACs.

Descrição da Invenção

Foi atualmente descoberto que os derivados de N-sulfonilpirrol, que são descritos em maiores detalhes abaixo, diferem-se profundamente
20 dos compostos da técnica anterior e são inibidores de histona desacetilases eficazes e têm surpreendentemente e particularmente propriedades vantajosas.

Além disso e com base nos anteriores, foi também descoberto, que certos sais dos mesmos derivados de N-sulfonilpirrol têm surpreendentemente e particularmente propriedades vantajosas.
25

A invenção desse modo refere-se, em um primeiro aspecto (aspecto 1), aos compostos de fórmula I



(I)

em que

- R1 é hidrogênio, 1-4C-alquila, halogênio, ou 1-4C-alcóxi,
 R2 é hidrogênio ou 1-4C-alquila,
 5 R3 é hidrogênio ou 1-4C-alquila,
 R4 é hidrogênio, 1-4C-alquila, halogênio, ou 1-4C-alcóxi,
 R5 é hidrogênio, 1-4C-alquila, halogênio, ou 1-4C-alcóxi,
 R6 é -T1-Q1, em que
 T1 é uma ligação, ou 1-4C-alquilenos,
 10 Q1 é Ar1, Aa1, Hh1, ou Ah1, em que
 Ar1 é fenila, ou fenila substituída por R61 e/ou R62, em que
 R61 é 1-4C-alquila, ou -T2-N(R611)R612, em que
 ou
 T2 é uma ligação, e
 15 R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, hidróxi-2-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-4C-alquila, fenil-1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, em que
 Har1 é opcionalmente substituído por R6111 e/ou R6112, e é um anel heteroaromático insaturado de 5 a 10 membros monocíclico ou bicíclico fundido compreendendo um a três heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que
 20 R6111 é halogênio, ou 1-4C-alquila,
 R6112 é 1-4C-alquila, e
 R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-4C-alquila ou hidróxi-2-4C-alquila,
 25 ou R611 e R612 juntos e com inclusão do átomo de nitrogênio, ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico Het1, em que

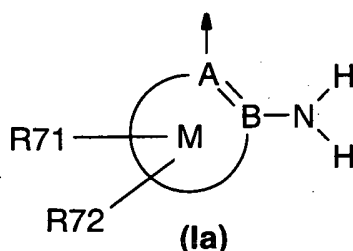
- Het1 é morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino, ou 4N-(1-4C-alquil)-piperazino,
ou
- 5 T2 é 1-4C-alquilenos, ou 2-4C-alquilenos interrompido por oxigênio, e
R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, hidróxi-2-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-4C-alquila, fenil-1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, em que
Har1 é opcionalmente substituído por R6111 e/ou R6112, e é um anel heteroaromático insaturado de 5 a 10 membros monocíclico ou bicíclico fundido compreendendo um a três heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que
- 10 R6111 é halogênio, ou 1-4C-alquila,
R6112 é 1-4C-alquila, e
R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-4C-alquila ou hidróxi-2-4C-alquila,
- 15 ou R611 e R612 juntos e com inclusão do átomo de nitrogênio, ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico Het1, em que
Het1 é morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino, 4N-(1-4C-alquil)-piperazino, imidazolo, pirrolo ou pirazolo,
- 20 R62 é 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, halogênio, ciano, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alquilcarbonilamino, ou 1-4C-alquilsulfonilamino,
Aa1 é um radical bisarila composto de dois grupos arila, que são selecionados independentemente de um grupo consistindo em fenila e naftila, e
- 25 que são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples,
Hh1 é um radical bisheteroarila composto de dois grupos heteroarila, que são selecionados independentemente de um grupo consistindo em radicais de heteroarila de 5 ou 6 membros monocíclicos compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e
- 30 que são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples,

Ah1 é um radical heteroaril-arila ou um radical aril-heteroarila composto de um grupo heteroarila selecionado de um grupo consistindo em radicais de heteroarila de 5 ou 6 membros monocíclicos compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e um grupo arila selecionado de um grupo consistindo em fenila e naftila, por meio do qual os referido grupos heteroarila e arila são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples,

R7 é hidroxila, ou Cyc1, em que

Cyc1 é um sistema de anel de fórmula Ia

10



em que

A é C (carbono),

B é C (carbono),

15 R71 é hidrogênio, halogênio, 1-4C-alquila, ou 1-4C-alcóxi,

R72 é hidrogênio, halogênio, 1-4C-alquila, ou 1-4C-alcóxi,

M com inclusão de A e B é um anel Ar2 ou um anel Har2, em que

Ar2 é um anel de benzeno,

20 Har2 é um anel heteroaromático insaturado de 5 ou 6 membros monocíclico compreendendo um a três heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e os sais dos mesmos compostos.

A presente invenção refere-se, em um segundo aspecto (aspecto 2), aos compostos de fórmula I

25 em que

R1 é hidrogênio, 1-4C-alquila, halogênio, ou 1-4C-alcóxi,

R2 é hidrogênio ou 1-4C-alquila,

R3 é hidrogênio ou 1-4C-alquila,

R4 é hidrogênio, 1-4C-alquila, halogênio, ou 1-4C-alcóxi,

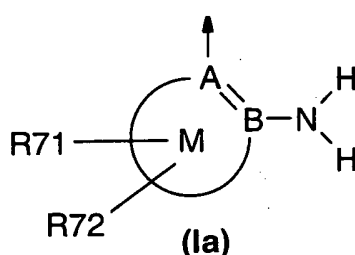
- R5 é hidrogênio, 1-4C-alquila, halogênio, ou 1-4C-alcóxi,
 R6 é -T1-Q1, em que
 T1 é uma ligação, ou 1-4C-alquilenos,
 Q1 é Ar1, Aa1, Hh1, ou Ah1, em que
 5 Ar1 é fenila, ou fenila substituída por R61 e/ou R62, em que
 R61 é 1-4C-alquila, ou -T2-N(R611)R612, em que
 T2 é uma ligação, 1-4C-alquilenos, ou 2-4C-alquilenos interrompido
 por oxigênio,
 R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, hidróxi-2-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-
 10 4C-alquila, fenil-1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, em que
 Har1 é opcionalmente substituída por R6111 e/ou R6112, e é um anel
 heteroaromático insaturado de 5 a 10 membros monocíclico ou bicíclico fun-
 dido compreendendo um a três heteroátomos, cada um dos quais é selecio-
 nado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que
 15 R6111 é halogênio, ou 1-4C-alquila,
 R6112 é 1-4C-alquila,
 R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-4C-alquila ou hidróxi-2-
 4C-alquila,
 R62 é 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, halogênio, ciano, 1-4C-alcóxi-1-4C-
 20 alquila, 1-4C-alquilcarbonilamino, ou 1-4C-alquilsulfonilamino,
 Aa1 é um radical bisarila composto de dois grupos arila, que são se-
 lecionados independentemente de um grupo consistindo em fenila e naftila,
 e
 que são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples,
 25 Hh1 é um radical bisheteroarila composto de dois grupos heteroarila,
 que são selecionados independentemente de um grupo consistindo em radi-
 cais de heteroarila de 5 ou 6 membros monocíclicos compreendendo um ou
 dois heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo
 em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e
 30 que são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples,
 Ah1 é um radical heteroaril-arila ou um radical aril-heteroarila com-
 posto de um grupo heteroarila selecionado de um grupo consistindo em radi-

cais de heteroarila de 5 ou 6 membros monocíclicos compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e um grupo arila selecionado de um grupo consistindo em fenila e naftila, por meio do qual os referidos grupos heteroarila e arila são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples,

5 rila e arila são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples,

R7 é hidroxila, ou Cyc1, em que

Cyc1 é um sistema de anel de fórmula Ia



10 em que

A é C (carbono),

B é C (carbono),

R71 é hidrogênio, halogênio, 1-4C-alquila, ou 1-4C-alcóxi,

R72 é hidrogênio, halogênio, 1-4C-alquila, ou 1-4C-alcóxi,

15 M com inclusão de A e B é um anel Ar2 ou um anel Har2, em que

Ar2 é um anel de benzeno,

Har2 é um anel heteroaromático insaturado de 5 ou 6 membros monocíclico compreendendo um a três heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

20 e os sais dos mesmos compostos.

A invenção refere-se, em um terceiro aspecto (aspecto 3), a certos sais dos compostos de fórmula I.

Em uma modalidade notável de aspecto 3, a presente invenção fornece certos sais de um composto selecionado de

25 (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida,

(E)-N-hidróxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil]-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,

(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida e

(E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, que são descritos em maiores detalhes abaixo.

1-4C-Alquila representa um radical alquila de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais de butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, propila, isopropila e preferivelmente etila e metila.

2-4C-Alquila representa um radical alquila de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 4 átomos de carbono. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais de butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, propila, isopropila e preferivelmente etila e propila.

1-4C-Alquilenos é um radical alquilenos de cadeia ramificada ou, particularmente, linear tendo 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), trimetileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) e tetrametileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

2-4C-Alquilenos interrompido por oxigênio representa um radical alquilenos de cadeia linear tendo 1 a 4 átomos de carbono que é adequadamente interrompido por um átomo de oxigênio tal como, por exemplo, o radical $[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]$.

1-4C-Alcóxi representa radicais que, além do átomo de oxigênio, contêm um radical alquila de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais de butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, propóxi, isopropóxi e preferivelmente etóxi e metóxi.

1-4C-Alcóxi-1-4C-alquila representa um dos radicais de 1-4C-alquila anteriormente mencionados, que é substituído por um dos radicais de 1-4C-alcóxi anteriormente mencionados. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais de metoximetila, metoxietila e isopropoxietila, particularmente os radicais de 2-metoxietila e 2-isopropoxietila.

1-4C-Alcóxi-2-4C-alquila representa um dos radicais de 2-4C-alquila anteriormente mencionados, que é substituído por um dos radicais de 1-4C-alcóxi anteriormente mencionados. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais de metoxietila, etoxietila e isopropoxietila, par-

ticularmente os radicais de 2-metoxietila, 2-etoxietila e 2-isopropoxietila.

Hidróxi-2-4C-alquila representa um dos radicais de 2-4C-alquila anteriormente mencionados, que é substituído por um radical hidróxi. Um exemplo que pode ser mencionado é o radical 2-hidroxietila ou 3-
5 hidroxipropila.

Fenil-1-4C-alquila representa um dos radicais de 1-4C-alquila anteriormente mencionados, que é substituído por um radical fenila. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais de benzila e fenetila.

10 Halogênio dentro do significado da invenção é bromo ou, em particular, cloro ou flúor.

1-4C-Alquilcarbonila representa um radical que, além do grupo carbonila, contém um dos radicais de 1-4C-alquila anteriormente mencionados. Um exemplo que pode ser mencionado é o radical acetila.

15 1-4C-Alquilcarbonilamino representa um radical amino que é substituído por um dos radicais de 1-4C-alquilcarbonila anteriormente mencionados. Um exemplo que pode ser mencionado é o radical acetamido $[\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{-NH-}]$.

20 1-4C-Alquilsulfonilamino é, por exemplo, os radicais propilsulfonilamino $[\text{C}_3\text{H}_7\text{S}(\text{O})_2\text{NH-}]$, etilsulfonilamino $[\text{C}_2\text{H}_5\text{S}(\text{O})_2\text{NH-}]$ e metilsulfonilamino $[\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{NH-}]$.

Aa1 é um radical bisarila composto de dois grupos arila, que são selecionados independentemente de um grupo consistindo em fenila e naftila, e que são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples.

25 Aa1 pode incluir, sem ser restrito a ele, o radical bifenila, por exemplo, o radical 1,1'-bifen-4-ila ou 1,1'-bifen-3-ila.

Hh1 é um radical bisheteroarila composto de dois grupos heteroarila,
que são selecionados independentemente de um grupo consistindo em radicais de heteroarila de 5 ou 6 membros monocíclicos compreendendo um ou
30 dois heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e

que são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples.

Hh1 pode incluir, sem ser restrito a ele, o radical bitiofenila, bipi-
ridila, pirazolil-piridinila (particularmente pirazol-1-il-piridinila), imidazolil-
piridinila (particularmente imidazol-1-il-piridinila) ou piridinil-tiofenila, por e-
5 xemplo, 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila.

Em um detalhe especial, radicais de Hh1 exemplares podem
incluir piridinil-tiofenila, por exemplo, 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila.

Ah1 é um radical heteroarilarila ou um radical arilheteroarila
composto de um grupo heteroarila selecionado de um grupo consistindo em
10 radicais de heteroarila de 5 ou 6 membros monocíclicos compreendendo um
ou dois heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistin-
do em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e um grupo arila selecionado de um
grupo consistindo em fenila e naftila, por meio do qual os referido grupos
heteroarila e arila são ligados um ao outro por meio de uma ligação simples.

15 O radical Ah1 pode ser ligado ou por meio da referida porção de
heteroarila ou por meio da referida porção de arila ao grupo molecular ori-
gem.

Uma modalidade particular dos referidos radicais de Ah1 refere-
se aos radicais de heteroaril-fenila, por exemplo, radicais de 3-(heteroaril)-
20 fenila ou 4-(heteroaril)-fenila.

Ah1 pode incluir, sem ser restrito a ele, os radicais de fenil-
tiofenila ou fenil-piridila.

Alternativamente, Ah1 pode incluir, sem ser restrito a ele, os ra-
dicais de furanil-fenila, pirazolil-fenila (por exemplo, pirazol-1-il-fenila ou 1H-
25 pirazol-4-il-fenila), imidazolil-fenila (por exemplo, imidazol-1-il-fenila) ou piri-
dinil-fenila.

Em um detalhe especial, radicais de Ah1 exemplares podem in-
cluir 3-(pirazolil)-fenila, 4-(pirazolil)-fenila, 4-(piridinil)-fenila ou 3-(piridinil)-
fenila.

30 Em um outro detalhe especial, radicais de Ah1 exemplares po-
dem incluir 3-(pirazol-1-il)-fenila, 4-(pirazol-1-il)-fenila, 4-(piridin-4-il)-fenila, 3-
(piridin-4-il)-fenila, 4-(piridin-3-il)-fenila, 3-(piridin-3-il)-fenila, 3-(1H-pirazol-4-

il)-fenila ou 4-(1H-pirazol-4-il)-fenila.

Deve ser estabelecido, que cada um dos radicais Hh1 e Ah1 é ligado preferivelmente por meio de um átomo de carbono de anel à porção T1.

5 Har1 é opcionalmente substituído por R6111 e/ou R6112, e é um radical heteroarila (heteroaromático) insaturado de 5 a 10 membros monocíclico ou bicíclico fundido compreendendo um a três heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em um detalhe, radicais de heteroarila de 9 ou 10 membros bicíclico, fundido, em particular fundido por benzo compreendendo um a três, em particular um ou dois, heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, devem ser mencionados. Exemplos de Har1 incluem, sem serem restritos a ele, tiofenila, furanila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila ou piridazinila; e, em particular, os derivados fundidos por benzo estáveis dos mesmos, tal como por exemplo, benzotiofenila, benzofuranila, indolila, benzoxazolila, benzotiazolila, indazolila, benzimidazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzofurazanila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, ftalazinila ou cinolinila; e purinila, indolizinila, naftiridinila ou pteridinila.

Em um detalhe especial, radicais de Har1 exemplares podem incluir piridinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzofuranila, benzotiofenila e indolila, tal como por exemplo, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, benzimidazol-2-ila, benzoxazol-2-ila, benzofuran-2-ila, benzofuran-3-ila, benzotiofen-2-ila, benzotiofen-3-ila, indol-2-ila, indol-3-ila ou indol-5-ila.

Em um outro detalhe especial, um radical Har1 exemplar pode ser indolila, tal como por exemplo, indol-2-ila, indol-3-ila ou indol-5-ila.

Ainda em um outro detalhe especial, um radical Har1 exemplar pode ser piridinila, tal como por exemplo, piridin-2-ila, piridin-3-ila ou piridin-4-ila.

Como outros Exemplos de Har1, os derivados substituídos por R6111 e/ou R6112 dos radicais de Har1 exemplares anteriormente mencio-

nados podem ser mencionados.

Har1-1-4C-alquila representa um dos radicais de 1-4C-alquila anteriormente mencionados, tal como por exemplo, metila, etila ou propila, substituído por um dos radicais de Har1 anteriormente mencionados, tal como por exemplo, imidazolila, benzimidazolila, indolila ou pirrolila e similares ou os derivados substituídos dos mesmos. Como exemplos podem ser mencionados, sem serem restritos a ele, piridinilmetila (por exemplo, piridin-3-il-metila), imidazolilmetila, pirrolilmetila, 2-imidazoliletila (por exemplo, 2-imidazol-5-il-etila), 2-piridiniletila, 3-(benzofuran-2-il)propila, 3-(benzimidazol-2-il)propila, 2-indoliletila (por exemplo, 2-indol-2-il-etila ou 2-indol-3-il-etila), indolilmetila (por exemplo, indol-2-il-metila, indol-3-il-metila ou indol-5-il-metila), 2-benzimidazoliletila (por exemplo, 2-benzimidazol-2-iletila), benzimidazolilmetila (por exemplo, benzimidazol-2-il-metila), e similares.

Em um detalhe especial, radicais de Har1-1-4C-alquila exemplares podem incluir piridinilmetila (por exemplo, piridin-3-il-metila, piridin-4-il-metila ou piridin-4-il-metila), 2-piridiniletila (por exemplo, 2-piridin-3-il-etila), indolilmetila (por exemplo, indol-2-il-metila, indol-3-il-metila ou indol-5-il-metila) ou 2-indoliletila (por exemplo, 2-indolil-2-il-etila ou 2-indolil-3-il-etila).

Em um outro detalhe especial, radicais de Har1-1-4C-alquila exemplares podem incluir piridin-3-il-metila, piridin-4-il-metila, 2-piridin-3-il-etila, indol-2-il-metila, indol-3-il-metila, indol-5-il-metila, 2-indolil-2-il-etila ou 2-indolil-3-il-etila.

No contexto do radical Har1-1-4C-alquila, deve ser estabelecido, que a porção Har1 é ligada preferivelmente por meio de um átomo de carbono de anel à porção 1-4C-alquila.

Uma modalidade daqueles radicais de Har1-1-4C-alquila, em que a porção Har1 é um anel bicíclico fundido contendo um anel de benzeno, refere-se àqueles radicais, em que a porção Har1 é preferivelmente ligada à porção 1-4C-alquila por meio de um átomo de anel de carbono do anel compreendendo um ou mais heteroátomos.

Outra modalidade daqueles radicais de Har1-1-4C-alquila, em que a porção Har1 é um anel bicíclico fundido contendo um anel de benze-

no, refere-se àqueles radicais, em que a porção Har1 é preferivelmente ligada à porção 1-4C-alquila por meio de um átomo de anel de carbono do anel de benzeno.

5 Har2 representa um anel heteroaromático insaturado de 5 ou 6 membros monocíclico compreendendo um a três heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre.

Har2 pode incluir, sem ser restrito a ele, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, triazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, pirazina ou piridazina.

Em um detalhe especial, um radical Har2 exemplar pode ser piridina.

Cyc1 representa um sistema de anel de fórmula Ia, que é ligado ao átomo de nitrogênio do grupo carboxamida por meio da porção A. Cyc1
15 pode incluir, sem ser restrito a ele, 2-aminofenila substituída por R71 e/ou R72.

Naftila, sozinha ou como parte de outro grupo, inclui naftalen-1-ila e naftalen-2-ila.

No significado da presente invenção, deve ser entendido, que,
20 quando duas porções estruturais dos compostos de acordo com esta invenção são ligadas por meio de um constituinte que tem o significado "ligação", em seguida as referidas duas porções são diretamente ligadas a outra por meio de uma ligação simples.

Em geral, a menos que de outra maneira mencionado os grupos
25 heterocíclicos mencionados aqui referem-se a todas as formas isoméricas possíveis dos mesmos.

Os grupos heterocíclicos mencionados aqui referem-se, a menos que de outra maneira observado, em particular a todos os isômeros posicionais possíveis dos mesmos.

30 Desse modo, por exemplo, o termo piridila ou piridinila, sozinha ou como parte de outro grupo, inclui piridin-2-ila, piridin-3-ila e piridin-4-ila.

Constituintes que são opcionalmente substituídos como estabe-

lecido aqui, podem ser substituídos, a menos que de outra maneira observado, em qualquer posição possível.

Os grupos carbocíclicos, sozinhos ou como parte de outros grupos, mencionados aqui podem ser substituídos por seus determinados substituintes ou grupos moleculares origem, a menos que de outra maneira observado, em qualquer átomo de carbono de anel substituível.

Os grupos heterocíclicos, sozinhos ou como parte de outros grupos, mencionados aqui podem ser substituídos por seus determinados substituintes ou grupos moleculares origem, a menos que de outra maneira observado, em qualquer posição possível, tal como por exemplo, em qualquer átomo de nitrogênio de anel ou de carbono de anel substituível.

Anéis contendo átomos de nitrogênio de anel tipo imino quaternizáveis ($-N=$) podem ser preferivelmente não quaternizados nestes átomos de nitrogênio de anel tipo imino pelos substituintes mencionados ou grupos moleculares origem.

Qualquer heteroátomo de um anel heterocíclico com valências insatisfeitas mencionados aqui é assumido ter os átomo(s) de hidrogênio para satisfazer as valências.

Quando qualquer variável ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.

Sais adequados para compostos da fórmula I - dependendo da substituição - são todos sais de adição de ácido ou todos sais com bases. Menção particular pode ser feita às bases e ácidos orgânicos e inorgânicos farmacologicamente toleráveis usualmente usados em farmácia. Aqueles adequados são, por um lado, insolúveis em água e, particularmente, sais de adição de ácido solúveis em água com ácidos tais como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucônico, ácido benzóico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido butírico, ácido sulfossalicílico, ácido maléico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embônico, ácido esteárico, ácido toluenossulfônico, ácido metanossulfônico ou ácido 3-hidróxi-2-naftóico, os ácidos sendo em-

pregados em preparação de sal - dependendo se um ácido mono- ou polibásico é concernido e dependendo de que sal é desejado - em uma relação quantitativa eqüimolar ou uma que os difere.

- 5 Em uma modalidade dos anteriores, como ácidos, que podem ser usados na preparação de possíveis sais de compostos de fórmula I, podem ser também mencionados quaisquer daqueles mencionados no Grupo A abaixo.

O Grupo A consiste nos seguintes ácidos:

- 10 ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucônico, ácido benzóico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido butírico, ácido sulfossalicílico, ácido maléico, ácido láurico, ácido málico tal como ácido (-)-L-málico ou ácido (+)-D-málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico tal como ácido (+)-L-tartárico ou ácido (-)-D-tartárico ou ácido meso-tartárico, ácido embônico, ácido esteárico, ácido toluenossulfônico, ácido metanossulfônico e ácido 15 3-hidróxi-2-naftóico.

No contexto dos anteriores, como outros ácidos, que podem ser usados na preparação de possíveis sais de compostos de fórmula I, podem ser mencionados quaisquer daqueles mencionados no Grupo B abaixo.

- 20 O Grupo B consiste nos seguintes ácidos:

- ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-acetamido-benzóico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfônico, ácido caprílico (ácido octanóico), ácido dodecilsulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, 25 ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoeptônico, ácido D-glucurônico, ácido glutâmico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido hipúrico, ácido lático tal como ácido D-lático ou ácido L-lático, ácido malônico, ácido mandélico tal como ácido (+)-mandélico ou ácido (-)-mandélico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 30 palmítico, ácido piroglutâmico tal como ácido L-piroglutâmico, ácido iodídrico, ácido ciclâmico, ácido tiociânico ácido 2,2-dicloroacético, ácido glicero-fosfórico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico,

ácido glicólico, ácido oléico, ácido glutárico, ácido cinâmico, ácido caprônico, ácido isobutírico, ácido propiônico, ácido cáprico, ácido undecilênico e ácido orótico.

5 Por outro lado, sais com bases são - dependendo da substituição - também adequados. Como exemplos de sais com bases são mencionados os sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, alumínio, magnésio, titânio, amônio, meglumina ou guanidínio, aqui, também, as bases sendo empregadas em preparação de sal em uma relação quantitativa eqüimolar ou uma que os difere.

10 No contexto dos anteriores, como outros sais com bases podem ser mencionados os sais férricos ou trietilamônio, aqui, também, as bases sendo empregadas em preparação de sal em uma relação quantitativa eqüimolar ou uma que os difere.

15 Sais que são inadequados para usos farmacêuticos porém que podem ser empregados, por exemplo, para o isolamento, purificação ou preparação de compostos livres de fórmula I ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são também incluídos.

20 Sais farmacologicamente intoleráveis, que podem ser obtidos, por exemplo, como produtos de processo durante a preparação dos compostos de acordo com a invenção em uma escala industrial, são convertidos em sais farmacologicamente toleráveis por processos conhecidos pela pessoa versada na técnica.

25 De acordo com o conhecimento do especialista os compostos de fórmula I da invenção bem como seus sais podem conter, por exemplo, quando isolados em forma cristalina, quantidades variantes de solventes. São inclusos no escopo da invenção portanto todos os solvatos e em particular todos os hidratos dos compostos de fórmula I bem como todos os solvatos e em particular todos os hidratos dos sais dos compostos de fórmula I.

30 Os substituintes R61 e R62 dos compostos de fórmula I podem ser ligados na posição orto, meta ou para com relação à posição de ligação em que o anel de fenila é ligado a T1, por meio do qual a preferência é dada à ligação na posição meta ou, particularmente, na posição *para*.

Em outra modalidade, Ar1 é fenila que é monossubstituída por R61, por meio do qual a preferência é dada à ligação de R61 na posição meta ou para com relação à posição de ligação em que o anel de fenila é ligado a T1.

5 Em ainda outra modalidade, Ar1 é fenila que é monossubstituída por R61, por meio do qual a preferência é dada à ligação de R61 na posição para com relação à posição de ligação em que o anel de fenila é ligado a T1.

 Em ainda mais outra modalidade, Ar1 é fenila que é monossubstituída por R61, por meio do qual a preferência é dada à ligação de R61 na
10 posição meta com relação à posição de ligação em que o anel de fenila é ligado a T1.

 Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção mais merecedores de serem mencionados são aqueles compostos de fórmula I

15 em que

R1	é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
R2	é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
R3	é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
R4	é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
20 R5	é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
R6	é -T1-Q1, em que
T1	é uma ligação, ou 1-4C-alquilenos,
Q1	é Ar1, Aa1, Hh1, ou Ah1, em que
Ar1	é fenila, ou fenila substituída por R61, em que
25 R61	é 1-4C-alquila, ou -T2-N(R611)R612, em que
ou	
T2	é uma ligação,
R611	é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, em que
30 Har1	é ou

um anel heteroaromático insaturado de 5 membros monocíclico compreendendo um, dois ou três heteroátomos, cada um dos quais é sele-

- cionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou
- um anel heteroaromático insaturado de 6 membros monocíclico compreendendo um ou dois átomos de nitrogênio, ou
- um anel heteroaromático insaturado de 9 membros bicíclico fundido compreendendo um, dois ou três heteroátomos, cada um dos quais é
- 5 selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou
- um anel heteroaromático insaturado de 10 membros bicíclico fundido compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e
- 10 R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-4C-alquila, ou R611 e R612 juntos e com inclusão do átomo de nitrogênio, ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico Het1, em que
- Het1 é morfolino,
- ou
- 15 T2 é 1-4C-alquileno,
- R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, em que
- Har1 é ou
- um anel heteroaromático insaturado de 5 membros monocíclico
- 20 compreendendo um, dois ou três heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou
- um anel heteroaromático insaturado de 6 membros monocíclico compreendendo um ou dois átomos de nitrogênio, ou
- um anel heteroaromático insaturado de 9 membros bicíclico fundido compreendendo um, dois ou três heteroátomos, cada um dos quais é
- 25 selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou
- um anel heteroaromático insaturado de 10 membros bicíclico fundido compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um dos quais é selecionado do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e
- 30 R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-4C-alquila, ou R611 e R612 juntos e com inclusão do átomo de nitrogênio, ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico Het1, em que

Het1 é morfolino,
 Aa1 é um radical bifenila,
 Hh1 é um radical bipyridila, pirazolil-piridinila, imidazolil-piridinila, ou piridinil-tiofenila,
 5 Ah1 é um radical piridinil-fenila, pirazolil-fenila, ou imidazolil-fenila,
 R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,
 e os sais dos mesmos compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 2 da presente invenção mais merecedores de serem mencionados são aqueles compostos de fórmula I
 10 em que

R1 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
 R2 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
 R3 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
 15 R4 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
 R5 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
 R6 é -T1-Q1, em que
 T1 é uma ligação, ou 1-4C-alquilenos,
 Q1 é Ar1, ou Aa1, em que
 20 Ar1 é fenila, ou fenila substituída por R61, em que
 R61 é 1-4C-alquila, ou -T2-N(R611)R612, em que
 T2 é uma ligação, ou 1-4C-alquilenos,
 R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, em que
 Har1 é imidazolila, benzimidazolila, indolila ou pirrolila,
 25 R612 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
 Aa1 é um radical bifenila,
 R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,
 e os sais dos mesmos compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção em particular merecedores de serem mencionados são aqueles compostos de fórmula I
 30 em que

- R1 é hidrogênio,
 R2 é hidrogênio,
 R3 é hidrogênio,
 R4 é hidrogênio,
 5 R5 é hidrogênio,
 R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, ou Ah1, em que
 T1 é uma ligação, ou 1-2C-alquileno,
 Q1 é Ar1, em que
 Ar1 é fenila, ou fenila substituída por R61, em que
 10 R61 é 1-4C-alquila, ou -T2-N(R611)R612, em que
 ou
 T2 é uma ligação,
 R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-2C-alquila, ou Har1-1-2C-
 alquila, em que
 15 Har1 é piridinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzofuranila, benzo-
 tiofenila ou indolila, e
 R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-3C-alquila,
 ou R611 e R612 juntos e com inclusão do átomo de nitrogênio, ao qual eles
 são ligados, formam um anel heterocíclico Het1, em que
 20 Het1 é morfolino,
 ou
 T2 é 1-2C-alquileno,
 R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-2C-alquila, ou Har1-1-2C-
 alquila, em que
 25 Har1 é piridinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzofuranila, benzo-
 tiofenila ou indolila, e
 R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-3C-alquila,
 ou R611 e R612 juntos e com inclusão do átomo de nitrogênio, ao qual eles
 são ligados, formam um anel heterocíclico Het1, em que
 30 Het1 é morfolino,
 Aa1 é um radical bifenila,
 Hh1 é um radical bipyridila, pirazolil-piridinila, imidazolil-piridinila, ou

piridinil-tiofenila,

Ah1 é um radical piridinil-fenila, pirazolil-fenila, ou imidazolil-fenila,

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais dos mesmos compostos.

5 Compostos de acordo com o aspecto 2 da presente invenção em particular merecedores de serem mencionados são aqueles compostos de fórmula I

em que

R1 é hidrogênio,

10 R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, ou bifenila, em que

15 T1 é uma ligação, ou 1-2C-alquilenos,

Q1 é Ar1, em que

Ar1 é fenila, ou fenila substituída por R61, em que

R61 é 1-4C-alquila, ou -T2-N(R611)R612, em que

T2 é uma ligação, ou 1-2C-alquilenos,

20 R611 é 1-4C-alquila, ou Har1-1-2C-alquila, em que

Har1 é benzimidazolila ou indolila,

R612 é 1-4C-alquila,

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais dos mesmos compostos.

25 Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção em mais particular merecedores de serem mencionados são aqueles compostos de fórmula I

em que

R1 é hidrogênio,

30 R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

- R5 é hidrogênio,
 R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, em que
 T1 é uma ligação,
 Q1 é Ar1, em que
 5 Ar1 é fenila, ou fenila substituída por R61, em que
 R61 é 1-4C-alquila, ou -T2-N(R611)R612, em que
 ou
 T2 é uma ligação,
 R611 é 1-4C-alquila, e
 10 R612 é 1-4C-alquila,
 ou
 T2 é 1-2C-alquilenos,
 R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-2C-alquila, ou Har1-1-2C-
 alquila, em que
 15 Har1 é piridinila, ou indolila, e
 R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-3C-alquila,
 ou R611 e R612 juntos e com inclusão do átomo de nitrogênio, ao qual eles
 são ligados, formam um anel heterocíclico Het1, em que
 Het1 é morfolino,
 20 Aa1 é 1,1'-bifen-4-ila ou 1,1'-bifen-3-ila,
 Hh1 é um radical piridinil-tiofenila,
 Ah1 é um radical 3-(piridinil)-fenila, 3-(pirazolil)-fenila, 4-(piridinil)-
 fenila ou 4-(pirazolil)-fenila,
 R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,
 25 e os sais dos mesmos compostos.
- Compostos de acordo com o aspecto 2 da presente invenção em
 mais particular merecedores de serem mencionados são aqueles compostos
 de fórmula I
 em que
 30 R1 é hidrogênio,
 R2 é hidrogênio,
 R3 é hidrogênio,

- R4 é hidrogênio,
 R5 é hidrogênio,
 R6 é -T1-Q1, bifenila, ou benzila, em que
 T1 é uma ligação,
 5 Q1 é Ar1, em que
 Ar1 é fenila substituída por R61, em particular 4-(R61)-fenila, em que
 R61 é metila, dimetilamino, ou -T2-N(R611)R612, em que
 T2 é metileno,
 R611 é metila ou 2-(indol-2-il)etila,
 10 R612 é metila,
 R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,
 e os sais dos mesmos compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção para serem enfatizados são aqueles compostos de fórmula I

- 15 em que
 R1 é hidrogênio,
 R2 é hidrogênio,
 R3 é hidrogênio,
 R4 é hidrogênio,
 20 R5 é hidrogênio,
 R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, em que
 T1 é uma ligação,
 Q1 é Ar1, em que
 Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, em que
 25 R61 é metila, ou -T2-N(R611)R612, em que
 ou
 T2 é uma ligação,
 R611 é metila, e
 R612 é metila,
 30 ou
 T2 é metileno,
 R611 é hidrogênio, metila, isobutila, benzila, Har1-metila, ou 2-(Har1)-

etila em que

Har1 é piridinila ou indolila, e

R612 é hidrogênio, metila, ou 2-hidróxi-etila,

ou R611 e R612 juntos e com inclusão do átomo de nitrogênio, ao qual eles

5 são ligados, formam um anel heterocíclico Het1, em que

Het1 é morfolino,

Aa1 é 1,1'-bifen-4-ila ou 1,1'-bifen-3-ila,

Hh1 é um radical piridinil-tiofenila,

Ah1 é um radical 3-(piridinil)-fenila, 3-(pirazolil)-fenila, 4-(piridinil)-

10 fenila ou 4-(pirazolil)-fenila,

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais dos mesmos compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção para serem mais enfatizados são aqueles compostos de fórmula I

15 em que

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

20 R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, em que

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, em que

Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, em que

25 R61 é metila, ou -T2-N(R611)R612, em que

ou

T2 é uma ligação,

R611 é metila, e

R612 é metila,

30 ou

T2 é metileno,

R611 é hidrogênio, metila, isobutila, benzila, Har1-metila, ou 2-(Har1)-

etila em que

Har1 é piridin-3-ila, piridin-4-ila, indol-2-ila, indol-3-ila ou indol-5-ila, e

R612 é hidrogênio, metila, ou 2-hidróxi-etila,

ou R611 e R612 juntos e com inclusão do átomo de nitrogênio, ao qual eles

5 são ligados, formam um anel heterocíclico Het1, em que

Het1 é morfolino,

Aa1 é 1,1'-bifen-4-ila ou 1,1'-bifen-3-ila,

Hh1 é 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila,

Ah1 é 3-(piridin-3-il)-fenila, 3-(piridin-4-il)-fenila, 3-(pirazol-1-il)-fenila,

10 3-(1H-pirazol-4-il)-fenila, 4-(piridin-3-il)-fenila, 4-(piridin-4-il)-fenila, 4-(pirazol-1-il)-fenila ou 4-(1H-pirazol-4-il)-fenila,

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais dos mesmos compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção

15 para serem em particular enfatizados são aqueles compostos de fórmula I em que

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

20 R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, em que

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, em que

25 Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, em que

R61 é metila, ou -T2-N(R611)R612, em que

ou

T2 é uma ligação,

R611 é metila, e

30 R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

- R611 é hidrogênio, isobutila, benzila, Har1-metila, ou 2-(Har1)-etila, em que
- Har1 é piridin-3-ila, piridin-4-ila, indol-2-ila, indol-3-ila ou indol-5-ila, e
- R612 é hidrogênio,
- 5 ou
- T2 é metileno,
- R611 é metila, ou 2-(Har1)-etila, em que
- Har1 é indol-2-ila, e
- R612 é metila,
- 10 ou
- T2 é metileno,
- R611 é 2-(Har1)-etila, em que
- Har1 é indol-2-ila, e
- R612 é 2-hidróxi-etila,
- 15 ou
- T2 é metileno, e
- R611 e R612 juntos e com inclusão do átomo de nitrogênio, ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico Het1, em que
- Het1 é morfolino,
- 20 Aa1 é 1,1'-bifen-4-ila ou 1,1'-bifen-3-ila,
- Hh1 é 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila,
- Ah1 é 3-(piridin-3-il)-fenila, 3-(piridin-4-il)-fenila, 3-(pirazol-1-il)-fenila, 3-(1H-pirazol-4-il)-fenila, 4-(piridin-3-il)-fenila, 4-(piridin-4-il)-fenila, 4-(pirazol-1-il)-fenila ou 4-(1H-pirazol-4-il)-fenila,
- 25 R7 é hidroxila,
- e os sais dos mesmos compostos.

Ainda compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção para serem em particular enfatizados são aqueles compostos de fórmula I

- 30 em que
- R1 é hidrogênio,
- R2 é hidrogênio,

- R3 é hidrogênio,
 R4 é hidrogênio,
 R5 é hidrogênio,
 R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, em que
 5 T1 é uma ligação,
 Q1 é Ar1, em que
 Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, em que
 R61 é metila, ou -T2-N(R611)R612, em que
 ou
 10 T2 é uma ligação,
 R611 é metila, e
 R612 é metila,
 ou
 T2 é metileno,
 15 R611 é hidrogênio, isobutila, benzila, Har1-metila, ou 2-(Har1)-etila,
 em que
 Har1 é piridin-3-ila, piridin-4-ila, indol-3-ila, ou indol-5-ila, e
 R612 é hidrogênio,
 ou
 20 T2 é metileno,
 R611 é metila, ou 2-(Har1)-etila, em que
 Har1 é indol-2-ila, e
 R612 é metila,
 ou
 25 T2 é metileno,
 R611 é 2-(Har1)-etila, em que
 Har1 é indol-2-ila, e
 R612 é 2-hidróxi-etila,
 ou
 30 T2 é metileno, e
 R611 e R612 juntos e com inclusão do átomo de nitrogênio, ao qual eles são
 ligados, formam um anel heterocíclico Het1, em que

Het1 é morfolino,
Aa1 é 1,1'-bifen-4-ila ou 1,1'-bifen-3-ila,
Hh1 é 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila,
Ah1 é 3-(piridin-3-il)-fenila, 3-(piridin-4-il)-fenila, 3-(pirazol-1-il)-fenila,
5 3-(1H-pirazol-4-il)-fenila, 4-(piridin-3-il)-fenila, 4-(piridin-4-il)-fenila, 4-(pirazol-1-il)-fenila ou 4-(1H-pirazol-4-il)-fenila,
R7 é 2-aminofenila,
e os sais dos mesmos compostos.

Um interesse especial nos compostos de acordo com a presente
10 invenção refere-se àqueles compostos desta invenção que são incluídos no escopo desta invenção por uma ou, quando possível, uma combinação de mais das seguintes modalidades:

Uma modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R1, R2, R3, R4 e
15 R5 são todos hidrogênio.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R7 é hidroxila.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R7 é Cyc1,
20 por meio do qual em uma submodalidade dos mesmos Cyc1 é 2-fenila.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R7 é 2-aminofenila.

25 Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R6 é Aa1.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R6 é Ar1 ou -CH₂-Ar1.

30 Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que Ar1 é fenila substituída por R61.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que Ar1 é fenila monosubstituída por R61 na posição meta com relação à posição de ligação em que o anel de fenila é ligado a T1.

- 5 Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que Ar1 é fenila monosubstituída por R61 na posição para com relação à posição de ligação em que o anel de fenila é ligado a T1.

- 10 Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R6 é Hh1.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R6 é Ah1.

- 15 Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que T2 é uma ligação.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que T2 é 1-4C-alquileno, tal como por exemplo, metileno.

- 20 Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que
 R6 é Ar1, em que
 Ar1 é fenila substituída por R61, em que
 R61 é -T2-N(R611)R612, em que
 T2 é uma ligação.

- 25 Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que
 R6 é Ar1, em que
 Ar1 é fenila substituída por R61, em que
 R61 é -T2-N(R611)R612, em que
 30 T2 é 1-4C-alquileno, tal como por exemplo, metileno.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e

R6 é Ar1, em que

Ar1 é qualquer um selecionado do grupo consistindo em

3-metil-fenila, 4-metil-fenila,

5 3-dimetilamino-fenila, 4-dimetilamino-fenila,

3-aminometil-fenila, 4-aminometil-fenila,

3-(morfolin-4-il-metil)-fenila, 4-(morfolin-4-il-metil)-fenila,

3-(N-benzilamino-metil)-fenila, 3-(N-isobutilamino-metil)-fenila,

4-(N-benzilamino-metil)-fenila, 4-(N-isobutilamino-metil)-fenila,

10 3-[N-(piridinilmetil)amino-metil]-fenila, 3-[N-(indolilmetil)amino-metil]-fenila,

4-[N-(piridinilmetil)amino-metil]-fenila, 4-[N-(indolilmetil)amino-metil]-fenila,

3-(N,N-dimetilamino-metil)-fenila, 4-(N,N-dimetilamino-metil)-fenila,

3-[N,N-(2-indoliletil)-metil-amino-metil]-fenila, 4-[N,N-(2-indoliletil)-metil-amino-metil]-fenila,

15 3-[N,N-(2-indoliletil)-(2-hidroxietil)-amino-metil]-fenila, e 4-[N,N-(2-indoliletil)-(2-hidroxietil)-amino-metil]-fenila.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e

20 R6 é Aa1, em que

Aa1 é um radical bifenila.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e

25 R6 é Ha1, em que

Ha1 é um radical piridinil-tiofenila.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e

30 R6 é Ah1, em que

Ah1 é um radical 3-(pirazolil)-fenila, 4-(pirazolil)-fenila, 4-(piridinil)-fenila, ou 3-(piridinil)-fenila.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e R7 é hidroxila.

5 Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e R7 é Cyc1.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e R7 é 2-aminofenila.

10 Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e R7 é aminopiridila.

Uma modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

15 R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e
 R6 é Ar1, em que
 Ar1 é qualquer um selecionado do grupo consistindo em
 3-metil-fenila, 4-metil-fenila,
 3-dimetilamino-fenila, 4-dimetilamino-fenila,
 20 3-aminometil-fenila, 4-aminometil-fenila,
 3-(morfolin-4-il-metil)-fenila, 4-(morfolin-4-il-metil)-fenila,
 3-(N-benzilamino-metil)-fenila, 3-(N-isobutilamino-metil)-fenila,
 4-(N-benzilamino-metil)-fenila, 4-(N-isobutilamino-metil)-fenila,
 3-[N-(piridin-3-il-metil)amino-metil]-fenila, 3-[N-(piridin-4-il-metil)amino-metil]-
 25 fenila,
 3-[N-(indol-5-il-metil)amino-metil]-fenila, 3-[N-(indol-3-il-metil)amino-metil]-
 fenila,
 4-[N-(piridin-3-il-metil)amino-metil]-fenila, 4-[N-(piridin-4-il-metil)amino-metil]-
 fenila,
 30 4-[N-(indol-5-il-metil)amino-metil]-fenila, 4-[N-(indol-3-il-metil)amino-metil]-
 fenila,
 3-(N,N-dimetilamino-metil)-fenila, 4-(N,N-dimetilamino-metil)-fenila,

3-{N,N-[2-(indol-2-il)-etil]-metil-amino-metil}-fenila, 4-{N,N-[2-(indol-2-il)-etil]-metil-amino-metil}-fenila,

3-{N,N-[2-(indol-2-il)-etil]-(2-hidroxietil)-amino-metil}-fenila, e 4-{N,N-[2-(indol-2-il)-etil]-(2-hidroxietil)-amino-metil}-fenila, e

- 5 R7 é hidroxila,
e os sais dos mesmos.

Outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e

- 10 R6 é Aa1, em que
Aa1 é 1,1'-bifen-4-ila ou 1,1'-bifen-3-ila, e
R7 é hidroxila,
e os sais dos mesmos.

Outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e

R6 é Ha1, em que

Ha1 é 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila, e

R7 é hidroxila,

- 20 e os sais dos mesmos.

Outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e

R6 é Ah1, em que

- 25 Ah1 é 3-(pirazol-1-il)-fenila, 4-(pirazol-1-il)-fenila, 4-(piridin-4-il)-fenila, 3-(piridin-4-il)-fenila, 4-(piridin-3-il)-fenila, 3-(piridin-3-il)-fenila, 3-(1H-pirazol-4-il)-fenila ou 4-(1H-pirazol-4-il)-fenila,

R7 é hidroxila,

e os sais dos mesmos.

- 30 Outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e

R6 é Ar1, em que

Ar1 é qualquer um selecionado do grupo consistindo em

3-metil-fenila, 4-metil-fenila,

3-dimetilamino-fenila, 4-dimetilamino-fenila,

5 3-aminometil-fenila, 4-aminometil-fenila,

3-(morfolin-4-il-metil)-fenila, 4-(morfolin-4-il-metil)-fenila,

3-(N-benzilamino-metil)-fenila, 3-(N-isobutilamino-metil)-fenila,

4-(N-benzilamino-metil)-fenila, 4-(N-isobutilamino-metil)-fenila,

3-[N-(piridin-3-il-metil)amino-metil]-fenila, 3-[N-(piridin-4-il-metil)amino-metil]-

10 fenila,

3-[N-(indol-5-il-metil)amino-metil]-fenila, 3-[N-(indol-3-il-metil)amino-metil]-fenila,

4-[N-(piridin-3-il-metil)amino-metil]-fenila, 4-[N-(piridin-4-il-metil)amino-metil]-
fenila,

4-[N-(indol-5-il-metil)amino-metil]-fenila, 4-[N-(indol-3-il-metil)amino-metil]-fenila,

15 3-(N,N-dimetilamino-metil)-fenila, 4-(N,N-dimetilamino-metil)-fenila,

3-{N,N-[2-(indol-2-il)-etil]-metil-amino-metil}-fenila, 4-{N,N-[2-(indol-2-il)-etil]-
metil-amino-metil}-fenila,

3-{N,N-[2-(indol-2-il)-etil]-(2-hidroxietil)-amino-metil}-fenila, e 4-{N,N-[2-(indol-
2-il)-etil]-(2-hidroxietil)-amino-metil}-fenila, e

20 R7 é 2-aminofenila,

e os sais dos mesmos.

Outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e

25 R6 é Aa1, em que

Aa1 é 1,1'-bifen-4-ila ou 1,1'-bifen-3-ila, e

R7 é 2-aminofenila,

e os sais dos mesmos.

Outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e

R6 é Ha1, em que

30

Ha1 é 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila, e

R7 é 2-aminofenila,

e os sais dos mesmos.

Outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se àqueles compostos de fórmula I, em que

R1, R2, R3, R4 e R5 são todos hidrogênio, e

R6 é Ah1, em que

Ah1 é 3-(pirazol-1-il)-fenila, 4-(pirazol-1-il)-fenila, 4-(piridin-4-il)-fenila, 3-(piridin-4-il)-fenila, 4-(piridin-3-il)-fenila, 3-(piridin-3-il)-fenila, 3-(1H-pirazol-4-

il)-fenila ou 4-(1H-pirazol-4-il)-fenila,

R7 é 2-aminofenila,

e os sais dos mesmos.

Compostos exemplares de acordo com esta invenção podem incluir qualquer um selecionado de

1. (E)-N-hidróxi-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
2. N-hidróxi-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrilamida
3. (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida
4. (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida
5. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
6. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrilamida
7. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
8. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
9. (E)-N-hidróxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil]-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida
10. (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida
11. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-(((piridin-3-ilmetil)-amino)-metil)-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
12. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-(((1H-indol-3-ilmetil)-amino)-metil)-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

13. (E)-3-[1-[4-(benzilamino-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida
14. (E)-N-hidróxi-3-[1-[4-(isobutilamino-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
- 5 15. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-[[1H-indol-5-ilmetil]-amino]-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
16. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-[[piridin-4-ilmetil]-amino]-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
17. (E)-3-[1-(4-aminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-
- 10 acrilamida
18. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
19. (E)-N-hidróxi-3-[1-[4-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
- 15 20. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
21. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4-piridin-3-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
22. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-[4-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-
- 20 pirrol-3-il]-acrilamida
23. (E)-3-[1-(bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida
24. (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
25. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-
- 25 acrilamida
26. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
27. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
- 30 28. (E)-N-hidróxi-3-[1-[4-((2-hidróxi-etil)-[2-(1H-indol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

29. (E)-N-hidróxi-3-[1-(3-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
30. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(3-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
- 5 31. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(3-piridin-3-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
32. (E)-N-hidróxi-3-{1-[3-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida e
33. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[3-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 10 e os sais dos mesmos.

Em mais detalhes, o aspecto 3 desta invenção refere-se aos sais de um composto selecionado de

(E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida,

15 (E)-N-hidróxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil]-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,

(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida e

(E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

20 com um ácido selecionado do Grupo A e Grupo B como definido acima neste pedido, ou

com uma base selecionada de um sal de sódio, um sal de guanidínio, um sal de lítio, um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de potássio, um sal férrico, um sal de amônio e um sal de trietilamônio;

25 e os hidratos dos mesmos.

Em uma modalidade de aspecto 3 a ser enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de

(E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com uma base selecionada do grupo consistindo em um sal de sódio, um sal de guanidínio,

30 um sal de lítio, um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de potássio, um sal férrico, um sal de amônio e um sal de trietilamônio, ou um hidrato do mesmo.

Em outra modalidade de aspecto 3 a ser enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de

- (E)-N-hidróxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil]-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida com qualquer ácido selecionado
- 5 do grupo consistindo em ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucônico, ácido benzóico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido butírico, ácido sulfossalicílico, ácido maléico, ácido láurico, ácido málico tal como ácido (-)-L-málico ou ácido (+)-D-málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico
- 10 tal como ácido (+)-L-tartárico ou ácido (-)-D-tartárico ou ácido meso-tartárico, ácido embônico, ácido esteárico, ácido toluenossulfônico, ácido metanossulfônico e ácido 3-hidróxi-2-naftóico, ou um hidrato do mesmo.

Também em outra modalidade de aspecto 3 a ser enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de

- 15 (E)-N-hidróxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil]-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-acetamido-benzóico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfônico, ácido caprílico (ácido octanóico), ácido dodecilsulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoeptônico, ácido D-glucurônico, ácido glutâmico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido hipúrico, ácido láctico tal como ácido D-lático ou ácido L-lático, ácido malônico, ácido mandélico tal como ácido (+)-mandélico ou ácido
- 25 do (-)-mandélico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido nicotínico, ácido palmítico, ácido piroglutâmico tal como ácido L-piroglutâmico, ácido iodídrico, ácido ciclâmico, ácido tiociânico ácido 2,2-dicloroacético, ácido glicerofosfórico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido glicólico, ácido oléico, ácido glutárico,
- 30 co, ácido cinâmico, ácido caprônico, ácido isobutírico, ácido propiônico, ácido cáprico, ácido undecilênico e ácido orótico, ou um hidrato do mesmo.

Também em outra modalidade de aspecto 3 a ser enfatizada, a

presente invenção refere-se a um sal de

(E)-N-hidróxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil]-

benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida com uma base selecionada do grupo consistindo em um sal de sódio, um sal de guanidínio, um sal de lítio,

- 5 um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de potássio, um sal férrico, um sal de amônio e um sal de trietilamônio, ou um hidrato do mesmo.

Em ainda outra modalidade de aspecto 3 a ser enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de

(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-

- 10 acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucônico, ácido benzóico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido butírico, ácido sulfossalicílico, ácido maléico, ácido láurico, ácido málico tal como ácido (-)-L-málico ou ácido (+)-D-málico,
- 15 ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico tal como ácido (+)-L-tartárico ou ácido (-)-D-tartárico ou ácido meso-tartárico, ácido embônico, ácido esteárico, ácido toluenossulfônico, ácido metanossulfônico e ácido 3-hidróxi-2-naftóico, ou um hidrato do mesmo.

- Também em ainda outra modalidade de aspecto 3 a ser
- 20 enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-acetamido-benzóico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfônico, ácido caprílico
- 25 (ácido octanóico), ácido dodecilsulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoeptônico, ácido D-glucurônico, ácido glutâmico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido hipúrico, ácido lático tal como ácido D-lático ou ácido L-lático, ácido malônico, ácido mandélico tal como
- 30 ácido (+)-mandélico ou ácido (-)-mandélico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido nicotínico, ácido palmítico, ácido piroglutâmico tal como ácido L-piroglutâmico, ácido iodídrico, ácido

ciclâmico, ácido tiociânico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido glicerofosfórico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido glicólico, ácido oléico, ácido glutárico, ácido cinâmico, ácido caprônico, ácido isobutírico, ácido propiônico, ácido cáprico, ácido undecilênico e ácido orótico, ou um hidrato do mesmo.

Também em ainda outra modalidade de aspecto 3 a ser enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com uma base selecionada do grupo consistindo em um sal de sódio, um sal de guanidínio, um sal de lítio, um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de potássio, um sal férrico, um sal de amônio e um sal de trietilamônio, ou um hidrato do mesmo.

Em ainda mais outra modalidade de aspecto 3 a ser enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido toluenossulfônico e ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Também em ainda mais outra modalidade de aspecto 3 a ser enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido L-aspártico, ácido (+)-canfor-10-sulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido dodecilsulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido iodídrico, ácido ciclâmico, ácido tiociânico, ácido 2,2-dicloroacético e ácido glicerofosfórico, ou um hidrato do mesmo.

Também em ainda mais outra modalidade de aspecto 3 a ser enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com uma base selecionada do grupo consistindo em um sal de sódio, um sal de guanidínio, um sal de lítio, um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de potássio, um sal

férrico, um sal de amônio e um sal de trietilamônio, ou um hidrato do mesmo.

Em uma modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com uma base selecionada do grupo consistindo em
 5 um sal de sódio, um sal de guanidínio, um sal de magnésio e um sal de cálcio, ou um hidrato do mesmo.

Em outra modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida com
 10 qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido esteárico, ácido láurico e ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Também em outra modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido etanossulfônico, ácido glutâmico, ácido láctico tal como ácido D-lático ou ácido L-lático, ácido malônico, ácido ciclâmico, ácido
 15 salicílico, ácido caprônico, ácido glutárico e ácido palmítico, ou um hidrato do mesmo.

Também em outra modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida
 25 com uma base selecionada do grupo consistindo em um sal de sódio, um sal de guanidínio, um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de amônio e um sal de trietilamônio, ou um hidrato do mesmo.

Em ainda outra modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de
 30 (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido

fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido esteárico, ácido láurico e ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

5 Também em ainda outra modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido etanossulfônico, ácido glutâmico, ácido lático tal como ácido D-lático ou ácido L-lático, ácido malônico, ácido ciclâmico, ácido salicílico, ácido caprônico, ácido glutárico e ácido palmítico, ou um hidrato do mesmo..

10 Também em ainda outra modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido naftaleno-2-sulfônico, ou um hidrato do mesmo.

20 Também em ainda outra modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com uma base selecionada do grupo consistindo em um sal de sódio, um sal de guanidínio, um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de amônio e um sal de trietilamônio, ou um hidrato do mesmo.

25 Em ainda mais outra modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

30 Também em ainda mais outra modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido L-aspártico, ácido etanossulfônico, ácido ciclâmico e 2,2-dicloroacético ácido, ou um hidrato do mesmo.

Também em ainda mais outra modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido naftaleno-2-sulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Também em ainda mais outra modalidade de aspecto 3 a ser mais enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com uma base selecionada do grupo consistindo em um sal de sódio, um sal de guanidínio, um sal de magnésio e um sal de cálcio, ou um hidrato do mesmo.

Em uma modalidade de aspecto 3 a ser em particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, e ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Também em uma modalidade de aspecto 3 a ser em particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido etanossulfônico, ácido glutâmico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido caprônico e ácido glutárico, ou um hidrato do mesmo.

Em outra modalidade de aspecto 3 a ser em particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico e ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Também em outra modalidade de aspecto 3 a ser em particular

ênfatzada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido etanossulfônico, ácido glutâmico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido caprônico e ácido glutárico, ou um hidrato do mesmo.

Também em outra modalidade de aspecto 3 a ser em particular ênfatzada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico e ácido palmítico, ou um hidrato do mesmo.

Em ainda outra modalidade de aspecto 3 a ser em particular ênfatzada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Também em ainda outra modalidade de aspecto 3 a ser em particular ênfatzada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido etanossulfônico e ácido ciclâmico, ou um hidrato do mesmo.

Também em ainda outra modalidade de aspecto 3 a ser em particular ênfatzada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido naftaleno-2-sulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Como um sal ilustrativo de acordo com o aspecto 3 desta invenção qualquer um selecionado do seguinte grupo pode ser mencionado:

um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido fosfórico, um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-

- benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido maléico,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido malônico,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
5 benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido oxálico,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido metanossul-
fônico,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
10 benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido sulfúrico,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido acético,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido cítrico,
15 um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido fumárico,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido succínico,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
20 benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido etanossulfô-
nico,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido glutâmico,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
25 benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido salicílico,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido caprônico,
um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido glutárico,
30 um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-
benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido p-
toluenossulfônico,

um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido benzenossulfônico,

5 um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido naftaleno-2-sulfônico, e

um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido palmítico, ou um hidrato do mesmo.

10 Como outro sal ilustrativo de acordo com o aspecto 3 desta invenção qualquer um selecionado do seguinte grupo pode ser mencionado:

um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido fosfórico,

15 um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido metanossulfônico,

um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido sulfúrico,

um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido etanossulfônico,

20 um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido p-toluenossulfônico,

um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido benzenossulfônico, e

25 um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido naftaleno-2-sulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Como um sal mais ilustrativo de acordo com o aspecto 3 desta invenção qualquer um selecionado do seguinte grupo pode ser mencionado:

30 um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido fosfórico,

um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido maléico,

- um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido malônico,
- um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido oxálico,
- 5 um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido metanossulfônico,
- um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido etanossulfônico,
- 10 nico,
- um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido p-toluenossulfônico,
- um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido benzenossulfônico,
- 15 um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido naftaleno-2-sulfônico, e
- 20 um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido palmítico, ou um hidrato do mesmo.

Como outro sal mais ilustrativo de acordo com o aspecto 3 desta invenção qualquer um selecionado do seguinte grupo pode ser mencionado:

- 25 um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido metanossulfônico,
- um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido p-toluenossulfônico,
- um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido etanossulfônico,
- 30 um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido benzenossulfônico, e

um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido naftaleno-2-sulfônico, ou um hidrato do mesmo.

5 Como um sal ilustrativo particular de acordo com o aspecto 3 desta invenção, um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido metanossulfônico pode ser mencionado.

10 Em uma modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida selecionado do grupo consistindo em um sal de fosfato, um sal de maleato, um sal de malonato, um sal de oxalato e um sal de metanossulfonato, ou um hidrato do mesmo.

15 Também em uma modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida selecionado do grupo consistindo em um sal de tosilato, um sal de benzenossulfonato, um sal de etanossulfonato (esilato), um sal de naftaleno-2-sulfonato e um sal de palmitato, ou um hidrato do mesmo.

20 Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido fosfórico, ácido maléico, ácido oxálico, ácido malônico e ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

25 Também em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em, 30 ácido toluenossulfônico (particularmente ácido p-toluenossulfônico), ácido benzenossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico e ácido palmítico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida selecionado do grupo consistindo em fosfato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida, maleato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida, malonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida, oxalato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida, tosilato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida e metanossulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida.

Também em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida selecionado do grupo consistindo em benzenossulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida, etanossulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida, naftaleno-2-sulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida e palmitato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido fosfórico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido maléico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-

dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido malônico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-
5 dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido oxálico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-
10 dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-
15 dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido p-toluenossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-
20 dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido benzenossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-
25 dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido etanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-
30 dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido naftaleno-2-sulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-3-[1-(4-
35 dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido palmítico, ou um hidrato do mesmo.

Em outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-

N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida selecionado do grupo consistindo em um sal de tosilato e um sal de metanossulfonato, ou um hidrato do mesmo.

5 Também em outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida selecionado do grupo consistindo em um sal de benzenossulfonato, um sal de etanossulfonato e um sal de naftaleno-2-sulfonato, ou um hidrato do mesmo.

10 Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido toluenossulfônico (particularmente ácido p-toluenossulfônico) e ácido metanossulfônico,
15 ou um hidrato do mesmo.

Também em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido
20 benzenossulfônico, ácido etanossulfônico e ácido naftaleno-2-sulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
25 selecionado do grupo consistindo em tosilato de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida e metanossulfonato de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida.

Também em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de adição de
30 ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida selecionado do grupo consistindo em benzenossulfonato de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, eta-

nossulfonato de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida e naftaleno-2-sulfonato de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida.

5 Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

10 Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido p-toluenossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

15 Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido benzenossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

20 Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido etanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

25 Em uma outra modalidade de aspecto 3 a ser em mais particular enfatizada, a presente invenção refere-se a um sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido naftaleno-2-sulfônico, ou um hidrato do mesmo.

30 Em uma modalidade particular de aspecto 3, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade particular de aspecto 3, a presente invenção refere-se a um sal de monometanossulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida, ou um hidrato do mesmo.

Em uma outra modalidade particular de aspecto 3, a presente

invenção refere-se a um sal de metanossulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida.

Em uma outra modalidade particular de aspecto 3, a presente invenção refere-se a um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido metanossulfônico.

Em uma outra modalidade particular de aspecto 3, a presente invenção refere-se ao sal de monometanossulfonato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida.

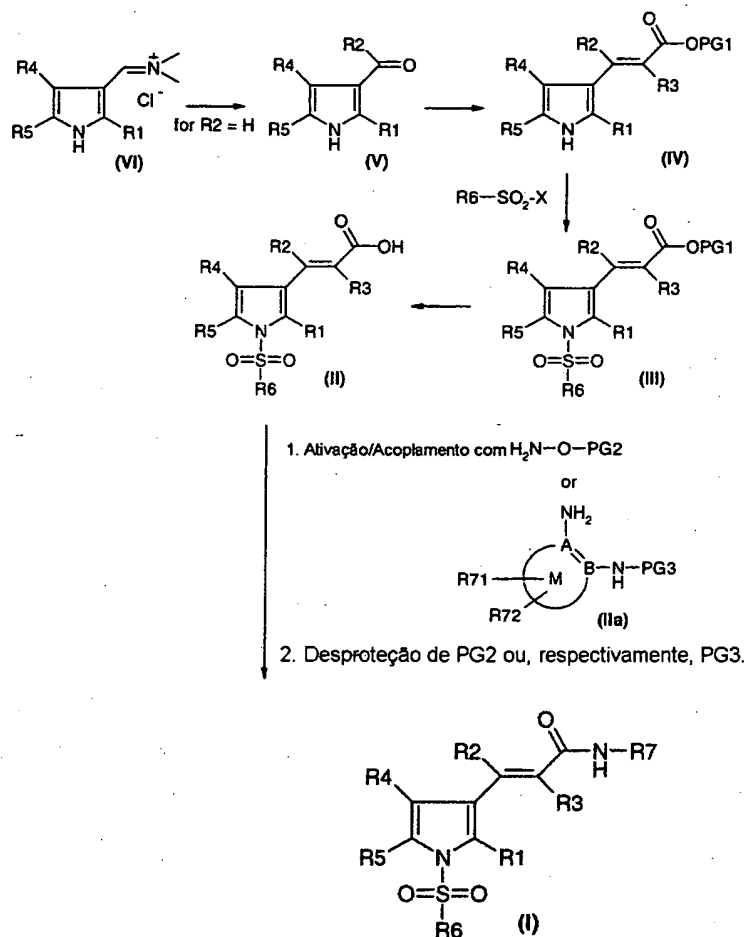
Em uma outra modalidade particular de aspecto 3, a presente invenção refere-se a mesilato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados, por exemplo, como mostrado nos esquemas de reação abaixo e de acordo com as etapas de reação especificadas como segue, ou, particularmente, de uma maneira como descrito por meio de exemplo nos seguintes exemplos, ou analogamente ou similarmente a eles empregando-se procedimentos de preparação e estratégias de síntese conhecidas pela pessoa versada na técnica.

No esquema de reação 1 a cadeia de carbono de compostos de fórmula V, em que R1, R2, R4 e R5 têm os significados mencionados acima, é alongada, por exemplo, por uma reação de condensação (com um derivado de ácido malônico) ou por uma reação de Wittig ou Julia ou, particularmente no caso quando R2 é hidrogênio, por uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons (com um éster de dialquila de ácido β -(alcoxicarbonil)-fosfônico) para obter compostos de fórmula IV, em que R1, R2, R3, R4 e R5 têm os significados mencionados acima e PG1 representa um grupo protetor temporário adequado para o grupo carboxila, por exemplo, terc-butila ou um daqueles grupos protetores conhecidos na técnica mencionados em "Protective Groups in Organic Síntese" por T. Greene e P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3ª Ed.) ou em "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" por P. Kocienski (Thieme Medical Publi-

shers, 2000).

Esquema de reação 1



5 Compostos de fórmula V, em que R1, R2, R4 e R5 têm os significados mencionados acima, são conhecidos, ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na técnica, ou podem ser obtidos como descrito nos seguintes exemplos para o caso que R2 é hidrogênio de compostos de fórmula VI.

10 Compostos de fórmula VI são conhecidos ou são acessíveis de uma maneira conhecida ou como descrito nos seguintes exemplos.

Compostos de fórmula IV, em que R1, R2, R3, R4 e R5 têm os significados mencionados acima e PG1 representa um referido grupo protetor adequado, podem ser reagidos com compostos de fórmula R6-SO₂-X, em que R6 tem os significados mencionados acima e X é um grupo de saída adequado, tal como por exemplo, cloro, para fornecer os compostos correspondentes de fórmula III.

Na próxima etapa de reação, o grupo protetor PG1 de compostos de fórmula III pode ser removido de uma maneira como descrito nos seguintes exemplos ou de acordo com uma maneira conhecida na técnica para fornecer compostos de fórmula II.

- 5 Compostos de fórmula R_6-SO_2-X são conhecidos ou podem ser preparados de uma maneira conhecida.

- Compostos de fórmula II, em que R1, R2, R3, R4, R5 e R6 têm os significados dados acima, podem ser acoplados com compostos de fórmulas $H_2N-O-PG_2$, em que PG2 é um grupo protetor de oxigênio adequado tal como por exemplo, um grupo protetor de silila ou tetraidropiran-2-ila adequado, ou Ila, em que PG3 representa um grupo protetor de nitrogênio adequado tal como por exemplo, o grupo protetor de terc-butiloxicarbonila, por reação com reagentes de ligação ligados à amida opcionalmente na presença de aditivos de acoplamento conhecidos pela pessoa versada na técnica.
- 10 Reagentes de ligação ligados à amida exemplares conhecidos pela pessoa versada na técnica que podem ser mencionados são, por exemplo, carbodiimidas (por exemplo, dicicloexil-carbodiimida ou, preferivelmente, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados de ácido azodicarboxílico (por exemplo, azodicarboxilato de dietila), sais de urônio [por exemplo, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio ou O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urônio-hexafluorofosfato] e N,N'-carbonildiimidazol.
- 15 20

- Alternativamente, compostos de fórmula II podem ser ativados antes da reação de acoplamento por formação de um haleto de ácido ou anidrido de ácido opcionalmente em um procedimento *in situ* sem isolamento do haleto de ácido ou anidrido de ácido.
- 25

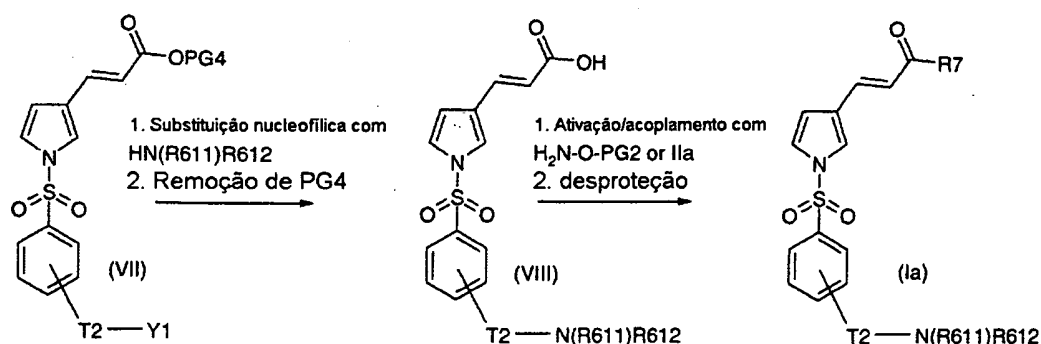
Compostos de fórmulas $H_2N-O-PG_2$ ou Ila são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na técnica.

- Remoção dos grupos protetores PG2 ou PG3 pode ser obtida de uma maneira conhecida pela pessoa versada na técnica ou como descrito nos seguintes exemplos para fornecer compostos de fórmula I, em que R1, R2, R3, R4, R5, R6 e R7 têm os significados mencionados acima.
- 30

Compostos de fórmula I, em que T2 é 1-4C-alquilenos, particularmente metileno, podem ser preparados como esboçado nos seguintes esquemas de reação 2 a 5, e especificados abaixo, ou como descrito por meio de exemplo nos seguintes exemplos, ou analogamente ou similarmente a eles.

Como mostrado no esquema de reação 2 compostos de fórmula VII, em que T2 é 1-4C-alquilenos, particularmente metileno, e Y1 é um grupo de saída adequado, tal como por exemplo, iodo, cloro ou, particularmente, bromo, e PG4 representa um grupo protetor temporário adequado para o grupo carboxila, por exemplo, terc-butila, podem ser reagidos com compostos de fórmula HN(R611)R612 para fornecer em uma reação de substituição nucleofílica conhecida na técnica compostos de amino correspondentes, que são desprotegidos por remoção de PG4 para fornecer ácidos livres correspondentes de fórmula VIII, que podem ser acoplados com compostos de fórmulas H₂N-O-PG2 ou IIa como descrito acima para fornecer, após remoção de PG2 e PG3, compostos correspondentes de fórmula Ia.

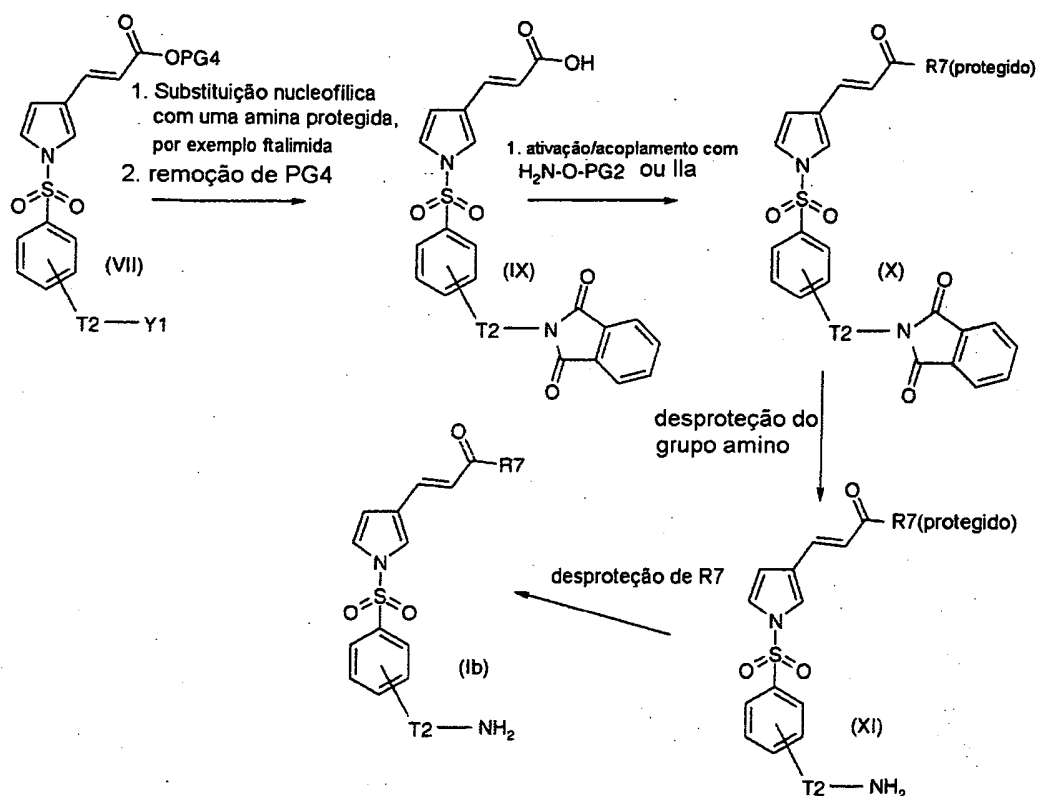
Esquema de reação 2:



Alternativamente, como mostrado no esquema de reação 3, compostos de fórmula VII, em que T2 é 1-4C-alquilenos, particularmente metileno, e Y1 é um grupo de saída adequado, tal como por exemplo, iodo, cloro ou, particularmente, bromo, e PG4 representa um grupo protetor temporário adequado para o grupo carboxila, por exemplo, terc-butila, podem ser reagidos com uma amina temporariamente protegida (uma primária ou, particularmente, uma secundária), tal como por exemplo, ftalimida, para fornecer

em uma reação de substituição nucleofílica conhecida na técnica compostos de amino correspondentes, que são desprotegidos por remoção de PG4 para fornecer ácidos livres correspondentes de fórmula IX, que podem ser acoplados com compostos de fórmulas $H_2N-O-PG2$ ou Ila como descrito acima para fornecer compostos correspondentes de fórmula X.

Esquema de reação 3:



A porção de amino de compostos de fórmula X pode ser desprotegida de uma maneira conhecida na técnica para fornecer compostos correspondentes de fórmula XI, tal como por exemplo, quando o grupo protetor de *ftalimido* é usado, este pode ser removido de uma maneira usual por si só pela pessoa versada, por exemplo, com o auxílio de hidrazina.

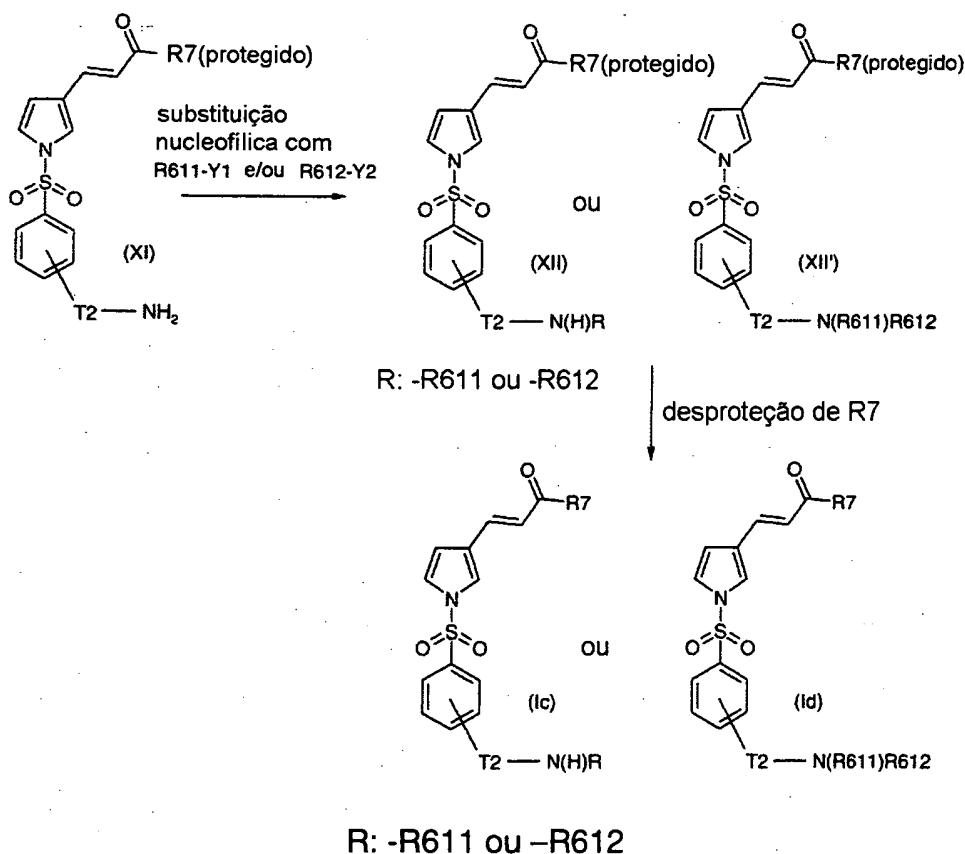
Compostos de fórmula XI podem ser desprotegidos para fornecer compostos correspondentes de fórmula Ib.

Alternativamente, como mostrado no esquema de reação 4, compostos de fórmula XI podem ser reagidos com compostos de fórmula $R611-Y1$ e/ou $R612-Y2$, em que $R611$ e $R612$ têm os significados dados

acima e são diferentes de hidrogênio e Y1 e Y2 são grupos de partida adequados tal como por exemplo, cloro, bromo, iodo ou um grupo de saída de sulfonato (por exemplo, triflato), para fornecer em uma reação de substituição nucleofílica conhecida na técnica compostos correspondentes de fórmula XII ou XII'.

Compostos de fórmula XII ou XII' podem ser desprotegidos para fornecer compostos correspondentes de fórmula Ic ou Id, respectivamente.

Esquema de reação 4:



10

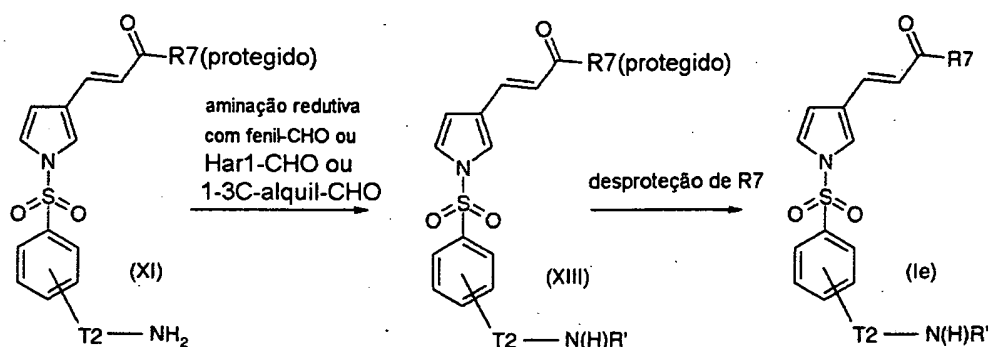
15

Ainda alternativamente, como mostrado no esquema de reação 5, compostos de fórmula XI podem ser reagidos com aldeídos ou cetonas em uma reação de aminação redutiva, tal como por exemplo, compostos de fórmula XI podem ser reagidos com benzaldeído, ou compostos de fórmulas 1-3C-alkyl-CHO ou Har1-CHO, em que Har1 tem os significados dados acima, para fornecer em uma reação de aminação redutiva conhecida na técnica compostos correspondentes de fórmula XIII.

Compostos de fórmula XIII podem ser desprotegidos para forne-

cer compostos correspondentes de fórmula Ie.

Esquema de reação 5:



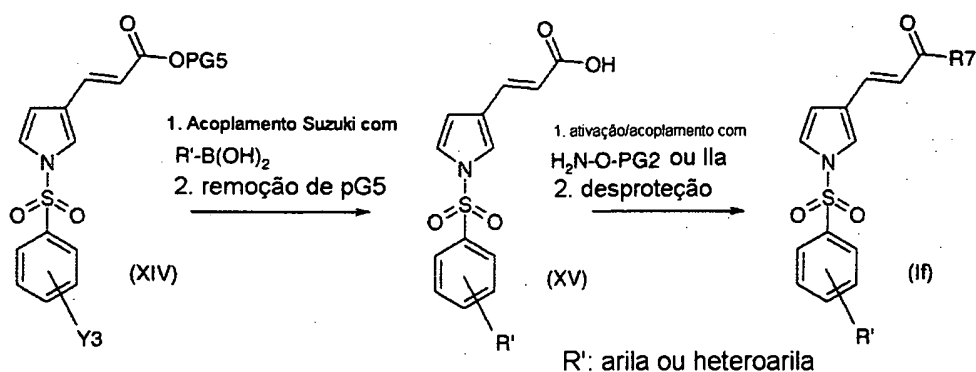
5 R': benzila ou -CH₂-Har1 ou 1-4C-alkil

Compostos de fórmula VII podem ser obtidos de acordo com a rotina de síntese mostrada no esquema de reação 1 e descrita acima.

Os compostos mencionados acima de fórmulas HN(R611)R612, R611-Y1, R612-Y2, 1-3C-alkil-CHO ou Har1-CHO são conhecidos ou podem ser obtidos de acordo com procedimentos conhecidos na técnica.

Compostos de fórmula I, em que R6 é Aa1 ou Ah1, podem ser preparados como esboçado no seguinte esquema de reação 6, e especificados abaixo, ou como descrito por meio de exemplo nos seguintes exemplos, ou analogamente ou similarmente a eles.

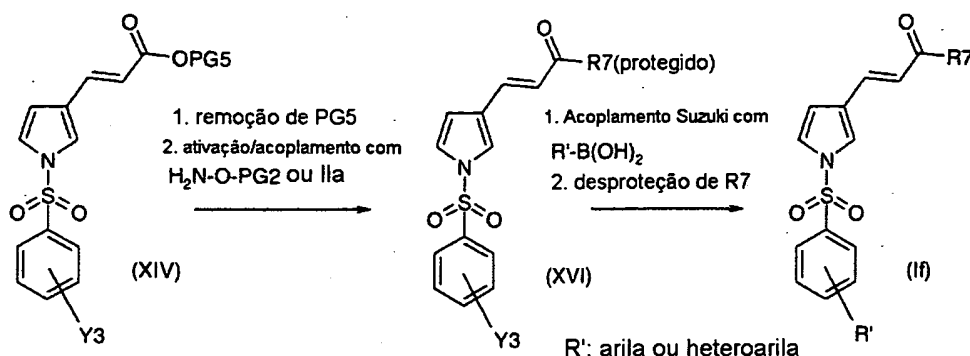
15 Esquema de reação 6:



Como mostrado no esquema de reação 6 compostos de fórmula XIV, em que Y3 é um grupo de saída adequado, tal como por exemplo, iodo

ou bromo, e PG5 representa um grupo protetor temporário adequado para o grupo carboxila, por exemplo, terc-butila, podem ser reagidos com ácidos borônicos de fórmula $R'-B(OH)_2$, em que R' é a porção de heteroarila ou arila terminal dos radicais de Aa1 ou Ha1 anteriormente mencionados, ou os ésteres de ácido borônico (por exemplo, os ésteres de pinacol) dos mesmos, para fornecer em uma reação Suzuki conhecida na técnica os compostos acoplados a CC correspondentes, que são desprotegidos por remoção de PG5 para fornecer ácidos livres correspondentes de fórmula XV, que podem ser acoplados com compostos de fórmulas $H_2N-O-PG2$ ou IIa como descrito acima para fornecer, após remoção de PG2 e PG3, compostos correspondentes de fórmula If.

Alternativamente, como mostrado no esquema de reação 7 compostos de fórmula XIV, em que Y3 é um grupo de saída adequado, tal como por exemplo, iodo ou bromo, e PG5 representa um grupo protetor temporário adequado para o grupo carboxila, por exemplo, terc-butila, podem ser desprotegidos por remoção de PG5, e o ácido carboxílico livre pode ser em seguida acoplado com compostos de fórmulas $H_2N-O-PG2$ ou IIa como descrito acima para fornecer compostos correspondentes de fórmula XVI. Compostos de fórmula XVI são reagidos com ácidos borônicos de fórmula $R'-B(OH)_2$, em que R' é a porção de heteroarila ou arila terminal dos radicais de Aa1 ou Ha1 anteriormente mencionados, ou os ésteres de ácido borônico (por exemplo, os ésteres de pinacol) dos mesmos, para fornecer em uma reação Suzuki conhecida na técnica os compostos acoplados à CC correspondentes, que são desprotegidos por remoção de PG2 ou PG3 para fornecer compostos correspondentes de fórmula If.

Esquema de reação 7:

A reação Suzuki pode ser realizada de uma maneira habitual por si só pela pessoa versada ou como descrito nos seguintes exemplos, ou analogamente ou similarmente a eles.

Compostos de fórmula XIV podem ser obtidos de acordo com a rotina de síntese mostrada no esquema de reação 1 e descrita acima.

Os compostos mencionados acima de fórmula R'-B(OH)₂ são conhecidos ou podem ser obtidos de acordo com procedimentos conhecidos na técnica.

As reações mencionadas acima podem ser convenientemente realizadas analogamente aos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica ou como descrito por meio de exemplo nos seguintes exemplos.

É além disso conhecido pela pessoa versada na técnica que se existem vários centros reativos em um composto intermediário ou de partida pode ser necessário bloquear um ou mais centros reativos temporariamente por grupos protetores a fim de permitir uma reação prosseguir especificamente no centro de reação desejado. Uma descrição detalhada para o uso de um grande número de grupos protetores comprovados é encontrada, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. Greene e P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3ª Ed.) ou em "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" por P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

O isolamento e purificação das substâncias de acordo com a invenção são realizados de uma maneira conhecida por si só, por exemplo, por destilação do solvente em vácuo e recristalização do resíduo resultante

de um solvente adequado ou submetendo-as a um dos métodos de purificação costumeiros, tal como, por exemplo, cromatografia de coluna sobre material de suporte adequado.

Opcionalmente, compostos de fórmula I podem ser convertidos em seus sais, ou, opcionalmente, sais dos compostos de fórmula I podem ser convertidos nos compostos livres.

Sais são obtidos dissolvendo-se o composto livre em um solvente adequado (por exemplo, uma cetona, tal como acetona, cetona de etila de metila ou cetona de isobutila de metila, um éter, tal como éter de dietila, tetraidrofurano ou dioxano, um hidrocarboneto clorado, tal como cloreto de metileno ou clorofórmio, ou um álcool alifático de peso molecular baixo tal como metanol, etanol ou isopropanol) que contém a base ou ácido desejado, ou ao qual a base ou ácido desejado é em seguida adicionado. Os sais são obtidos por filtração, reprecipitação, precipitação com um não solvente para o sal de adição ou por evaporação do solvente. Sais obtidos podem ser convertidos por alcalinização ou por acidificação nos compostos livres, que sucessivamente podem ser convertidos em sais. Desta maneira, sais farmacologicamente intoleráveis podem ser convertidos em sais farmacologicamente toleráveis.

Os sais de acordo com o aspecto 3 desta invenção podem ser obtidos como descrito por meio de exemplo aqui, ou analogamente ou similarmente a eles.

Desse modo, como uma possibilidade, sais podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica para preparação de sais de adição de ácido de aminas, por exemplo, na presença dos ácidos orgânicos ou inorgânicos relevantes em uma solução ou suspensão compreendendo um solvente orgânico adequado (por exemplo, um álcool inferior, tal como por exemplo, metanol, etanol ou isopropanol, uma cetona, tal como por exemplo, acetona, ou um éter, tal como por exemplo, éter de metila de terc-butila (TBME)), ou mistura de solventes orgânicos (por exemplo, acetona/TBME), ou misturas dos mesmos com água (por exemplo, isopropanol/água ou acetona/água), ou água, com ou sem aquecimento.

Além disso desse modo, como outra possibilidade, sais podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica para preparação de sais de ácidos hidroxâmicos com bases, por exemplo, na presença da base orgânica ou inorgânica relevante em uma solução compreendendo um solvente orgânico adequado (por exemplo, um álcool inferior, tal como por exemplo, metanol, etanol ou isopropanol, ou mistura de solventes orgânicos, ou misturas dos mesmos com água, ou água, com ou sem aquecimento.

Os sais são isolados por cristalização, filtração ou por evaporação dos solvente(s) e, se desejado, purificados por lavagem ou agitação com um solvente apropriado ou mistura de solventes ou recristalização de um solvente de recristalização apropriado ou mistura de solventes por métodos conhecidos por alguém versado na técnica.

Alguns sais dos compostos de fórmula I podem ser convertidos em outros sais dos mesmos. Desse modo por exemplo, alguns sais com bases de acordo com o aspecto 3 desta invenção, que são acessíveis como descrito anteriormente, podem ser convertidos nos respectivos sais de adição de ácido por métodos conhecidos pela pessoa versada.

Os solvatos ou particularmente hidratos dos compostos de acordo com esta invenção podem ser preparados de uma maneira conhecida por si só, por exemplo, na presença do solvente apropriado. Hidratos podem ser obtidos a partir de água ou de misturas de água com solventes orgânicos polares (por exemplo, álcoois, por exemplo, metanol, etanol ou isopropanol, ou cetonas, por exemplo, acetona).

Adequadamente, as conversões mencionados nesta invenção podem ser realizadas analogamente ou similarmente aos métodos que são familiares por si só à pessoa versada na técnica.

A pessoa versada na técnica sabe com base em seu conhecimento e com base naquelas rotinas de síntese, que são mostradas e descritas na descrição desta invenção, como descobrir outras rotinas de síntese possíveis de acordo com esta invenção. Todas estas outras rotinas de síntese possíveis são também parte desta invenção.

A presente invenção também refere-se aos intermediários (inclu-

indo seus sais, estereoisômeros e sais dos estereoisômeros), métodos e processos, que são descritos aqui e que são úteis na sintetização de compostos de acordo com esta invenção. Desse modo, a presente invenção também refere-se aos processos descritos aqui para preparação de compostos de acordo com esta invenção, cujos processos compreendem uma ou mais etapas de conversão e/ou reação dos intermediários mencionadas com os parceiros de reação apropriados sob condições como descritas aqui.

Tendo descrito a invenção em detalhes, o escopo da presente invenção não é limitado apenas àquelas características ou modalidades descritas. Como será evidente para as pessoas versadas na técnica, modificações, analogias, variações, derivações, homologias e adaptações à invenção descritas podem ser feitas com base no conhecimento da técnica conhecida e/ou, particularmente, com base na descrição (por exemplo, a descrição explícita, implícita ou inerente) da presente invenção sem afastar-se do espírito e escopo desta invenção como definido pelo escopo das reivindicações anexas.

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a invenção também sem restringi-la. Da mesma maneira, outros compostos de acordo com esta invenção, cuja preparação não é explicitamente descrita, podem ser preparados de uma maneira análoga ou de uma maneira familiar por si só à pessoa versada na técnica empregando-se técnicas de processo usuais.

Quaisquer ou todos os compostos de fórmula I que são mencionados como produtos finais nos seguintes exemplos bem como seus sais são um objetivo preferido da presente invenção.

Além disso, quaisquer ou todos os sais dos compostos de fórmula I que são mencionados como produtos finais nos seguintes exemplos bem como seus hidratos são um objetivo preferido da presente invenção.

Nos exemplos, EM representa espectro de massa, M para íon molecular, TSP para Ionização por Termovaporização, ESI para Ionização por Eletrovaporização, EI para Ionização por Elétron, h para horas, min para minutos. Outras abreviações usadas aqui têm os significados costumeiros por si só à pessoa versada na técnica.

Exemplos

Produtos finais

1. (E)-N-hidróxi-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
0,231 g de ácido (E)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto A1) é dissolvido em 8 ml de diclorometano em temperatura ambiente. Em seguida 50 µl de N,N-dimetilformamida (DMF) são adicionados, 0,275 g de cloreto de ácido oxálico dissolvido em 2 ml de diclorometano é adicionado em gotas e agitado durante 1,5 hora. À solução é adicionado 0,439 g de O-(trimetilsilil)hidroxilamina e agitada durante 15 minutos. Em seguida 20 ml de ácido clorídrico aquoso (1 M de resistência) são adicionados e extraídos com acetato de etila. A fase orgânica combinada é seca sobre sulfato de sódio. Posteriormente, é filtrada e evaporada sob vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de diclorometano e metanol de 98:2 a 6:4 para produzir 0,050 g do composto do título como um sólido branco.
EM (TSP): 307,0 (MH⁺, 100%)
¹H-RMN (DMSO-d₆): ¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,37 (s, 3H); 6,12 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 6,54 (m, 1H); 7,25 (m, J = 16,1 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,96 (bs, permutável, 1H); 10,61 (bs, permutável, 1H)
2. N-hidróxi-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrilamida
0,189 g de (E)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-ilóxi)-acrilamida (composto A2) é dissolvido em 50 ml de uma solução de metanol/água (3/2). Em seguida 0,102 g da resina de troca de íon acídica *amberlyst* IR15 é adicionado e a mistura é agitada durante 91 horas em temperatura ambiente. A mistura é filtrada. O filtrado é evaporado. O resíduo é cristalizado de metanol para fornecer 0,144 g do composto do título como cristais brancos.
EM (TSP): 307,0 (MH⁺, 100%)
¹H-RMN (DMSO-d₆): 5,00 (s, 2H); 6,11 (d, J = 15,7 Hz, 1H); 6,50 (m, 1H); 6,96 (m, 1H); 7,11 (m, 2H); 7,32 (m, J = 17 Hz, 5H); 8,90 (s, permutável, 1H); 10,60 (s, permutável, 1H)

3. (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto 2. Materiais de partida: (E)-3-(1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida (composto A3) (0,150 g), metanol/água 3/2 (50 ml), *amberlyst* IR15 (0,300 g). Condições de reação: temperatura ambiente, 34 horas.

Rendimento: 0,041 g, cristais cinzas pálidos

EM (ESI): 381,1 (MH^+ -CH₃NO₂, 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 6,14 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,58 (m, 1H); 7,31 (d, J = 15,7 Hz, 1H); 7,43 (m, J = 6,9 Hz, 4H); 7,70 (m, J = 6,6 Hz, 3H); 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 8,92 (s, permutável, 1H); 10,60 (s, permutável, 1H)

4. (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto 2. Materiais de partida: (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida (composto A4) (0,200 g), metanol/água 3/2 (50 ml), *amberlyst* IR15 (0,402 g). Condições de reação: temperatura ambiente, 34 horas.

Rendimento: 0,098 g, cristais vermelhos pálidos

EM (ESI): 336,0 (MH^+ , 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 6,10 (m, J = 16,5 Hz 1H); 6,49 (m, 1H); 6,75 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 7,24 (m, 2H); 7,64 (m, J_1 = 8,6 Hz, J_2 = 17,7 Hz, 3H); 8,89 (bs, permutável, 1H), 10,59 (bs, permutável, 1H)

5. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

0,116 g de éster de terc-butila de ácido (2-((E)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1-H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbâmico (composto A5) é dissolvido em 20 ml de diclorometano em temperatura ambiente. 2 ml de ácido trifluoroacético (TFA) são adicionados e a solução é agitada durante 93 horas. O solvente é evaporado até a secura e ao resíduo são adicionados 25 ml de água. A fase de água é extraída exaustivamente com acetato de etila.

Posteriormente, as fases orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e filtradas. O filtrado é evaporado sob vácuo. Em seguida o resíduo é cristalizado de metanol para fornecer 0,050 g do composto do título como cristais brancos.

5 EM (ESI): 382,0 (MH^+ , 100%)

^1H -RMN (DMSO- d_6): 2,38 (s, 3H); 4,48 (s, permutável, 2H); 6,55 (m, 3H); 6,71 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,40 (m, $J = 8,1$ Hz, 5H); 7,70 (m, 1H); 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 9,20 (s, permutável, 1H)

6. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-

10 acrilamida

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto 5 com a exceção de que o produto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de diclorometano/metanol de 99:1 a 95:5.

15 Materiais de partida: éster de terc-butila de ácido {2-[(E)-3-[1-(fenilmetanossulfonil-1-H-pirrol-3-il)-alanoilamino]-fenil]-carbâmico (composto A6) (0,146 g), CH_2Cl_2 (20 ml), TFA (2 ml). Condições de reação: temperatura ambiente, 65 horas.

Rendimento: 0,037 g, cristais brancos

20 EM (ESI): 382,0 (MH^+)

^1H -RMN (DMSO- d_6): 4,90 (s, 2H); 5,01 (s, permutável, 1H); 6,58 (m, $J = 5,7$ Hz, 3H); 6,74 (m, $J = 6,7$ Hz, 2H); 6,90 (m, 1H); 7,01 (m, 1H); 7,11 (m, $J = 5,6$, 2H); 7,34 (m, $J_1 = 5,7$ Hz, $J_2 = 6,7$ Hz, 5H); 9,25 (s, permutável, 1H)

7. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-

25 acrilamida

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto 5.

Materiais de partida: éster de terc-butila de ácido (2-[(E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbâmico (composto A7) (0,460 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml), TFA (5 ml). Condições de reação: temperatura ambiente, 18 horas.

Rendimento: 0,061 g, cristais brancos

EM (ESI): 444,0 (MH⁺)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 4,90 (bs, permutável, 2H); 6,58 (m, $J_1 = 51,4$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 3H); 6,71 (m, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 6,6$ Hz, 1H); 6,90 (m, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 6,6$ Hz, 1H); 7,40 (m, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 7,7$ Hz, 6H); 7,78 (m, $J = 7,7$ Hz, 3H);
5 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 8,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 9,23 (s, permutável, 1H)

8. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto 5 com a exceção de que o produto é
10 purificado por cristalização de acetato de etila.

Materiais de partida: éster de terc-butila de ácido (2-((E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbâmico (composto A8) (0,141 g), CH₂Cl₂ (10 ml), TFA (1 ml). Condições de reação: temperatura ambiente, 20 horas.

15 Rendimento: 0,109 g, cristais vermelhos pálidos

EM (ESI): 411,0 (MH⁺, 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 3,00 (s, 6H); 3,97 (s, permutável, 2H); 6,79 (m, $J = 15,4$ Hz, 2H); 6,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 7,04 (m, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, $J_3 = 15,5$ Hz, 3H); 7,40 (m, $J_1 = 15,6$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 3H) 7,70 (m, $J_1 = 2,9$ Hz, $J_2 = 9,2$
20 Hz, 3H) 9,74 (s, permutável, 1H)

9. (E)-N-hidróxi-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida

81 mg de (E)-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-N-(tetraidropiran-2-ilóxi)-acrilamida (compos-
25 to A9) são dissolvidos em 5 ml de metanol. Após adição de 15 ml de ácido clorídrico a 0,1N, a mistura é agitada durante 21 horas. Em seguida, a mistura de reação é evaporada. O resíduo é lavado com acetato de etila e seco sob vácuo a -50°C.

Rendimento: 55 mg, sólido amarelo pálido

30 10. (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida

Procedimento a:

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto 9.

Material de partida: (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida (composto A10)

Procedimento b:

De acordo com o procedimento preferido, o composto do título pode ser obtido como segue:

704 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento a descrito no Exemplo 10, são suspensos em 1,8 mL de isopropanol e 1,8 mL de água. A suspensão é aquecida ao refluxo até o resíduo ser dissolvido. 1,9 mL de solução de hidróxido de sódio aquosa (1 mol/l) é adicionado e a solução é resfriada para 5°C. Os cristais são filtrados por sucção e o resíduo é seco por vácuo. Cristais não totalmente brancos (601 mg) de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida são obtidos.

1H-RMN (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,13 (s, 6 H, 2 CH₃), 3,46 (s, 2 H, CH₂), 6,15 (d, 1 H, J = 16,1 Hz, CH=CH), 6,57 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 16,1 Hz, CH=CH), 7,37 (m, 1 H, Ar-H), 7,56 (d, 2 H, J = 8,8 Hz, Ar-H), 7,69 (s, 1 H, Ar-H), 7,93 (d, 2 H, J = 8,8 Hz, Ar-H), 8,93 (bs, 1 H, permutável-H), 10,58 (bs, 1 H, permutável-H)

11. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-[[piridin-3-ilmetil]-amino]-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Partindo do composto A11, o método que pode ser usado para a preparação é análogo ao método descrito para o composto 9. O produto bruto é puro o suficiente para teste biológico.

MH⁺ = 413,0

12. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-[[1H-indol-3-ilmetil]-amino]-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Partindo do composto A12, o método que pode ser usado para a preparação é análogo ao método descrito para o composto 9. O produto bruto é puro o suficiente para teste biológico.

MH⁺ = 449,0

13. (E)-3-{1-[4-(benzilamino-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidróxi-acrilamida

Partindo do composto A13, o método que pode ser usado para a
5 preparação é análogo ao método descrito para o composto 9.

MH⁺ = 412,1

14. (E)-N-hidróxi-3-{1-[4-(isobutilamino-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida

Partindo do composto A14, o método que pode ser usado para a
10 preparação é análogo ao método descrito para o composto 9.

MH⁺ = 378,1

15. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-[[1H-indol-5-ilmetil]-amino]-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Partindo do composto A15, o método que pode ser usado para a
15 preparação é análogo ao método descrito para o composto 9.

MH⁺ = 449,1

16. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-[[piridin-4-ilmetil]-amino]-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Partindo do composto A16, o método que pode ser usado para a
20 preparação é análogo ao método descrito para o composto 9.

MH⁺ = 413,1

17. (E)-3-[1-(4-aminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida

Partindo do composto B6, o método que pode ser usado para a
25 preparação é análogo ao método descrito para o composto 9. O produto bruto é purificado por lavagem com metanol. Um sólido é obtido em 69% de rendimento.

Ponto de fusão: 227,0-228,6°C

18. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-
30 acrilamida

Partindo do composto A17, o método que pode ser usado para a
preparação é análogo ao método descrito para o composto 9. A mistura de

reação é parcialmente evaporada e a suspensão resultante é filtrada. O produto é isolado como sólido incolor.

Ponto de fusão: 219,3-221,4°C

- 5 19. (E)-N-hidróxi-3-{1-[4-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida

Partindo do composto A18, o método que pode ser usado para a preparação é análogo ao método descrito para o composto 9.

Ponto de fusão: 203,8-211,9°C

- 10 20. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Partindo do composto A19, o método que pode ser usado para a preparação é análogo ao método descrito para o composto 21.

Ponto de fusão: 244,2-246,5°C

- 15 21. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4-piridin-3-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

O composto é preparado por tratamento de éster de terc-butila de ácido (2-{{(E)-3-[1-(4-piridin-3-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbâmico (composto A20) em dioxano com HCl. Após a reação ser finalizada, o produto precipitou-se da mistura de reação.

- 20 Ponto de fusão: 199,7-202,3°C

22. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida

Partindo do composto A21, o método que pode ser usado para a preparação é análogo ao método descrito para o composto 21.

- 25 Ponto de fusão: 232,3-240,9°C

23. (E)-3-[1-(bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida

Partindo do composto A22, o método que pode ser usado para a preparação é análogo ao método descrito para o composto 9.

Ponto de fusão: 114-159,4°C. Sinter a 83°C.

- 30 24. (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Partindo do composto A23, o método que pode ser usado para a

preparação é análogo ao método descrito para o composto 9. O produto cristaliza-se da mistura de reação.

Ponto de fusão: 181,3-182°C

25. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-
5 acrilamida

Partindo do composto A24, o método que pode ser usado para a preparação é análogo ao método descrito para o composto 9. O produto bruto é purificado por lavagem com diclorometano.

Ponto de fusão: 160,7-166,6°C

- 10 26. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-
acrilamida

Partindo do composto A25, o método que pode ser usado para a preparação é análogo ao método descrito para o composto 21. O produto é purificado por lavagem do produto bruto com acetato de etila.

- 15 Ponto de fusão: 171,3-174,7°C

27. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-
acrilamida

- 20 Partindo do composto A26, o método que pode ser usado para a
preparação é análogo ao método descrito para o composto 9. O composto
do título é isolado por métodos de secagem por congelamento.

Ponto de fusão: 168-170°C

28. (E)-N-hidróxi-3-[1-[4-((2-hidróxi-etil)-[2-(1H-indol-2-il)-etil]-amino)-
metil]-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

- 25 Partindo do composto A 27, o método que pode ser usado para
a preparação é análogo ao método descrito para o composto 9. A mistura de
reação é evaporada e o composto do título é isolado como um óleo.

MH⁺ = 509,1

- 30 Partindo do composto D6, os seguintes compostos podem ser
preparados por meio de rotinas de síntese que são análogas às rotinas de
síntese que resultam nos Exemplos 18 a 22.

29. (E)-N-hidróxi-3-[1-(3-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-
acrilamida

30. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(3-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

31. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(3-piridin-3-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

5 32. (E)-N-hidróxi-3-[1-[3-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

33. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-[3-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Sais de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida:

Sais de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido bromídrico:

(E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida; composto com ácido bromídrico:

15 100 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 24, são dissolvidos em 7 mL de metanol e aquecidos durante 2 minutos. 22 µl de HBr a 62% em água são adicionados e aquecidos durante 3 minutos, posteriormente a suspensão é resfriada em um banho de gelo. A suspensão é agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. O sólido é filtrado, lavado com água e seco sob vácuo elevado durante a noite. Cristais incolores (86 mg) são obtidos com um ponto de fusão de 184-187 °C.

Sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido metanossulfônico

25 500 mg de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida são suspensos em 2,5 mL de acetona e 2,5 mL de TB-ME. 104 µL de ácido metanossulfônico são adicionados e a suspensão é aquecida para 45°C. Após agitação durante 4 horas a 45°C, a suspensão é resfriada para a temperatura ambiente. Os cristais são filtrados e secos em vácuo. Cristais beges (532 mg) são obtidos. O composto contém 1,0 eq de ácido metanossulfônico.

1H-RMN (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,44 (s, 3 H, CH₃), 6,20 (d, 1 H, J = 15,8

Hz, CH=CH), 6,63 (bs, 1 H, Ar-H), 7,25 - 7,49 (m, 3 H, CH=CH, 2 Ar-H), 7,73 (bs, 1 H, Ar-H), 7,87 - 8,01 (m, 3 H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1 H, J = 8,4 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1 H, J = 4,7 Hz, Ar-H)

Sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-

5 acrilamida com ácido etanossulfônico

500 mg de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida são suspensos em 2,5 mL de acetona e 2,5 mL de TB-ME. 137 µL de ácido etanossulfônico são adicionados e a suspensão é aquecida para 45°C. Após agitação durante 4 horas a 45°C, a suspensão é resfriada para a temperatura ambiente. Os cristais são filtrados e secos em vácuo. Cristais beges (547 mg) são obtidos. O composto contém 1,0 eq de ácido etanossulfônico/mol.

1H-RMN (200 MHz, d6-DMSO): δ = 1,10 (t, 3 H, J = 6,9 Hz, CH₃), 2,52 (q, 2 H, J = 6,9 Hz, CH₂), 6,20 (d, 1 H, J = 15,8 Hz, CH=CH), 6,63 (bs, 1 H, Ar-H), 7,25 - 7,49 (m, 3 H, CH=CH, 2 Ar-H), 7,73 (bs, 1 H, Ar-H), 7,87 - 8,01 (m, 3 H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1 H, J = 8,4 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1 H, J = 4,7 Hz, Ar-H)

Sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido benzenossulfônico

500 mg de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida são suspensos em 2,5 mL de acetona e 2,5 mL de TB-ME. 281 mg de ácido benzenossulfônico são adicionados e a suspensão é aquecida para 45°C. Após agitação durante 4 horas a 45°C a suspensão é resfriada para a temperatura ambiente. Os cristais são filtrados e secos em vácuo. Cristais beges (595 mg) são obtidos. O composto contém 1,0 eq de ácido benzenossulfônico/mol.

1H-RMN (200 MHz, d6-DMSO): δ = 6,19 (d, 1 H, J = 16,2 Hz, CH=CH), 6,63 (bs, 1 H, Ar-H), 7,25-7,48 (m, 6 H, CH=CH, 5 Ar-H), 7,56 - 7,66 (m, 2 H, 2 Ar-H), 7,78 (bs, 1 H, Ar-H), 7,88 - 8,00 (m, 3 H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1 H, J = 8,1 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1 H, J = 5,2 Hz, Ar-H)

30 Sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido naftaleno-2-sulfônico

500 mg de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-

pirrol-3-il]-acrilamida são suspensos em 2,5 mL de acetona e 2,5 mL de TB-ME. 476 mg de ácido naftaleno-2-sulfônico são adicionados e a suspensão é aquecida para 45°C. Após agitação durante 4 horas a 45°C a suspensão é resfriada para a temperatura ambiente. Os cristais são filtrados e secos em
 5 vácuo. Cristais beges (712 mg) são obtidos. O composto contém 1,0 eq de ácido naftaleno-2-sulfônico/mol.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 6,18 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, CH=CH), 6,62 (bs, 1 H, Ar-H), 7,32 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, CH=CH), 7,40 - 7,46 (m, 2 H, 2 Ar-H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H, 2 Ar-H), 7,68 - 7,76 (m, 2 H, 2 Ar-H), 7,90 - 8,00 (m,
 10 6 H, 6 Ar-H), 8,08 (d, 1 H, J = 7,9 Hz, Ar-H), 8,15 (s, 1 H, Ar-H), 8,58 (d, 1 H, J = 4,6 Hz, Ar-H)

Sal de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com ácido p-toluenossulfônico

500 mg de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida são suspensos em 2,5 mL de acetona e 2,5 mL de TB-ME. 311 mg de ácido p-toluenossulfônico são adicionados e a suspensão é aquecida para 45°C. Após agitação durante 4 horas a 45°C a suspensão é resfriada para a temperatura ambiente. Os cristais são filtrados e secos em
 15 vácuo. Cristais beges (710 mg) são obtidos. O composto contém 1,0 eq de ácido p-toluenossulfônico/mol.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 2,30 (s, 3 H, CH₃), 6,19 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, CH=CH), 6,63 (bs, 1 H, Ar-H), 7,13 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, 2 Ar-H), 7,32 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, CH=CH), 7,40 - 7,46 (m, 2 H, 2 Ar-H), 7,49 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, 2 Ar-H), 7,74 (bs, 1 H, Ar-H), 7,90 - 8,00 (m, 3 H, 3 Ar-H), 8,08 (d, 1 H, J = 7,9 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1 H, J = 4,6 Hz, Ar-H)
 25 = 7,9 Hz, Ar-H), 8,58 (d, 1 H, J = 4,6 Hz, Ar-H)

Sais de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida:

(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; sal de Na:

1500 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento a descrito no Exemplo 10, são suspensos em 25 mL de água com pH 11 (ajustado com NaOH). A suspensão é primeiro tratada com som durante
 30

10 segundos e subsequentemente aquecida até a substância estar em solução. A reação é imediatamente resfriada em um banho de gelo. O sólido precipitado é filtrado e seco durante a noite em vácuo.

Cristais incolores (800 mg) são obtidos com um ponto de fusão de 193-200°C.

Sais de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido metanossulfônico:

(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; composto com cerca de 0,3 equivalente de ácido metanossulfônico com relação à base livre:

45 mg de ácido metanossulfônico são misturados com 3 mL de água. Esta solução é adicionada a 150 mg de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; sal de Na. A suspensão é tratada com som durante 10 segundos e posteriormente aquecida até o resíduo estar em solução. A solução é resfriada em um banho de gelo até o produto precipitar-se. O sólido é filtrado e seco durante a noite em vácuo. Cristais incolores (65 mg) são obtidos com um ponto de fusão de 206-209°C. Esta batelada contém 0,27 eq de ácido metanossulfônico/mol.

Sais de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com cerca de um equivalente de ácido metanossulfônico com relação à base livre:

(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; composto com cerca de 1,05 equivalente de ácido metanossulfônico com relação à base livre:

275 mg ácido metanossulfônico são misturados com 3 mL de metanol. Esta solução é adicionada a 200 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento a descrito no Exemplo 10. A suspensão é tratada com som durante 10 segundos e posteriormente aquecida até o resíduo ser dissolvido. A solução é resfriada em um banho de gelo até o produto precipitar-se. Os cristais são filtrados por sucção. O produto é recristalizado de 3 mL de metanol com 37 µl de ácido metanossulfônico. O produto é filtrado e seco em vácuo. Cristais incolores (150 mg) com um ponto de fusão de 215-222°C

são obtidos. O composto contém 1,05 eq de ácido metanossulfônico/mol.

(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; composto com cerca de 1,03 equivalente de ácido metanossulfônico com relação à base livre:

5 275 mg de ácido metanossulfônico são misturados com 3 mL de isopropanol. Esta solução é adicionada a 200 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento a descrito no Exemplo 10. A suspensão é tratada com som durante 10 segundos e posteriormente aquecida. A mistura é resfriada em um banho de gelo até o produto precipitar-se. Os cristais são
10 filtrados. O resíduo é tratado novamente com 3 mL de isopropanol e 37 µl de ácido metanossulfônico em temperaturas elevadas. O precipitado é filtrado e seco em vácuo. Cristais incolores (200 mg) com um ponto de fusão de 217-220° são obtidos. O composto contém 1,03 eq de ácido metanossulfônico/mol.

15 (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; composto com cerca de 0,99 equivalente de ácido metanossulfônico com relação à base livre:

 275 mg de ácido metanossulfônico são misturados com 2ml de isopropanol e 600 µl de água. Esta solução é adicionada a 200 mg do com-
20 posto, que é obtido de acordo com o procedimento a descrito no Exemplo 10. A suspensão é tratada com som durante 10 segundos e posteriormente aquecida até o resíduo estar em solução. A solução é resfriada em um banho de gelo até o produto precipitar-se. O precipitado é filtrado e lavado com
25 2 mL de isopropanol e 600 µl de água. Cristais incolores (190 mg) com um ponto de fusão de 218-222°C são obtidos. O composto contém 0,99 eq de ácido metanossulfônico/mol.

Desse modo, como segue a partir dos dados indicados acima, sais de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida tendo cerca de um, ou, mais precisamente, de cerca de
30 1,0 a cerca de 1,1 equivalente de ácido metanossulfônico com relação à base livre mostraram um ponto de fusão na faixa de cerca de 215 a cerca de 222°C.

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido metanossulfônico:

De acordo com o procedimento preferido, o composto do título pode ser obtido como segue:

- 5 10 g do composto, que é obtido de acordo com o procedimento b descrito no Exemplo 10, são suspensos em 180 mL de acetona e 20 mL de água. A suspensão é aquecida ao refluxo e 3,7 mL de ácido metanossulfônico são adicionados. Após resfriamento para a temperatura ambiente a suspensão é filtrada, lavada com acetona (3 x 20 mL) e seca. 10,9 g são obtidos
- 10 como sólido bege. O composto contém 1,0 eq de ácido metanossulfônico.

1H-RMN (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,33 (s, 3 H, CH₃), 2,74 (s, 6 H, 2 CH₃), 4,38 (bs, 2 H, CH₂), 6,18 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, CH=CH), 6,61 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, CH=CH), 7,41 (m, 1 H, Ar-H), 7,71 (bs, 1 H, Ar-H), 7,78 (d, 2 H, J = 9,1 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2 H, J = 9,1 Hz, Ar-H), 8,92 (bs, 1 H, permutável-H), 9,76 (bs, 1 H, permutável-H), 10,62 (bs, 1 H, permutável-H)

Sais de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido fosfórico:

(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; composto com ácido fosfórico:

- 20 35 μ l de ácido fosfórico são misturados com 3 mL de água. A solução é adicionada a 150 mg de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; sal de Na.

A suspensão resultante é tratada com som durante 10 segundos e posteriormente aquecida até o resíduo estar em solução. A solução é resfriada em um banho de gelo até o produto precipitar-se. O sólido resultante é filtrado e seco durante a noite. Cristais incolores são obtidos (159 mg) com um ponto de fusão de 176-180 °C.

Sais de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido maléico:

- 30 (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; composto com cerca de 0,7 equivalente de ácido (Z)-but-2-enodióico com relação à base livre:

200 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento a descrito no Exemplo 10, e 332 mg de ácido maléico são suspensos em 3 mL de água. A suspensão é aquecida até todo o resíduo ser dissolvido. A solução é resfriada em um banho de gelo até o produto precipitar-se. Os cristais são filtrados por sucção e o resíduo (140 mg) é seco em vácuo. Cristais incolores com um ponto de fusão de 166-188 °C são obtidos. O composto contém 0,7 eq de ácido maléico/mol.

(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; composto com cerca de 0,5 equivalente de ácido (Z)-but-2-enodióico com relação à base livre:

200 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento a descrito no Exemplo 10, e 332 mg de ácido maléico são suspensos em 3 mL de isopropanol. A suspensão é aquecida. A suspensão quente é resfriada em um banho de gelo. Os cristais são filtrados por sucção e o resíduo (215 mg) é seco em vácuo. Cristais incolores com um ponto de fusão de 194-205°C são obtidos. O composto contém 0,5 eq de ácido maléico/mol.

Sais de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido malônico:

(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; composto com cerca de 1 equivalente de ácido malônico com relação à base livre:

200 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento a descrito no Exemplo 10, e 300 mg de ácido malônico são suspensos em 3 mL de água. A suspensão é aquecida até o resíduo ser dissolvido. A solução é resfriada em um banho de gelo. Os cristais são filtrados por sucção e o resíduo (155 mg) é seco em vácuo. Cristais incolores com um ponto de fusão de 170-192°C são obtidos. O composto contém 1 eq de ácido malônico/mol.

Sais de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido oxálico:

(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida; composto com ácido oxálico:

200 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento a descrito no Exemplo 10, e 257 mg de ácido oxálico são suspensos em 3 mL de água. A suspensão é aquecida até o resíduo ser dissolvido. A solução é resfriada em um banho de gelo. Os cristais são filtrados por sucção e o resíduo (115 mg) é seco em vácuo. Cristais incolores com um ponto de fusão de 122-144°C são obtidos.

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido etanossulfônico

500 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento b descrito no Exemplo 10, são suspensos em 2,5 mL de acetona e 2,5 mL de TBME. 140 µL de ácido etanossulfônico são adicionados e a suspensão é agitada durante uma hora. A suspensão é filtrada, a massa filtrada é suspensa em 5 mL de acetona e agitada durante 5 horas. A suspensão é filtrada e seca. Cristais violetas (400 mg) são obtidos. O composto contém 1,0 eq de ácido etanossulfônico/mol.

¹H-RMN (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,06 (t, 3 H, J = 7,2 Hz, CH₃), 2,39 (q, 2 H, J = 7,2 Hz, CH₂), 2,73 (s, 6 H, 2 CH₃), 4,38 (bs, 2 H, CH₂), 6,18 (d, 1 H, J = 15,0 Hz, CH=CH), 6,61 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,0 Hz, CH=CH), 7,40 (m, 1 H, Ar-H), 7,71 (bs, 1 H, Ar-H), 7,78 (d, 2 H, J = 8,7 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2 H, J = 8,7 Hz, Ar-H), 9,13 (bs, 1 H, permutável-H), 10,62 (bs, 1 H, permutável-H)

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido benzenossulfônico

500 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento b descrito no Exemplo 10, são suspensos em 2,5 mL de acetona e 2,5 mL de TBME. 301 mg de ácido benzenossulfônico em 1,0 mL de acetona são adicionados e a suspensão é agitada durante uma hora. A suspensão é filtrada e seca. Cristais violetas (647 mg) são obtidos. O composto contém 1,0 eq de ácido benzenossulfônico/mol.

¹H-RMN (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 2,73 (s, 3 H, CH₃), 2,74 (s, 3 H, CH₃), 4,38 (d, 2 H, J = 4,7 Hz, CH₂), 6,17 (d, 1 H, J = 15,3 Hz, CH=CH), 6,60 (bs, 1 H, Ar-H), 7,22 - 7,37 (m, 4 H, 3 Ar-H, CH=CH), 7,40 (t, 1 H, J = 2,7 Hz, Ar-H),

7,59 - 7,65 (m, 2 H, Ar-H), 7,71 (bs, 1 H, Ar-H), 7,76 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, Ar-H), 9,69 (bs, 1 H, permutável-H), 10,61 (bs, 1 H, permutável-H)

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-

5 hidróxi-acrilamida com ácido naftaleno-2-sulfônico

500 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento b descrito no Exemplo 10, são suspensos em 2,5 mL de acetona e 2,5 mL de TBME. 521 mg de ácido naftaleno-2-sulfônico em 1,0 mL de acetona são adicionados e a suspensão é agitada durante uma hora. A suspensão é filtrada e seca. Cristais violetas (580 mg) são obtidos. O composto contém 1,0 eq ácido naftaleno-2-sulfônico/mol.

1H-RMN (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,72 (s, 3 H, CH₃), 2,74 (s, 3 H, CH₃), 4,38 (d, 2 H, J = 4,5 Hz, CH₂), 6,17 (d, 1 H, J = 16,2 Hz, CH=CH), 6,60 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,0 Hz, CH=CH), 7,40 (m, 1 H, Ar-H), 7,52 (m, 2 H, Ar-H), 7,67 - 8,00 (m, 7 H, Ar-H), 8,05 - 8,17 (m, 3 H, Ar-H), 9,72 (bs, 1 H, permutável-H), 10,61 (bs, 1 H, permutável-H)

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-
hidróxi-acrilamida com ácido p-toluenossulfônico

500 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento b descrito no Exemplo 10, são suspensos em 2,5 mL de 2-propanol e 2,5 mL de água. A suspensão é aquecida para 80°C até o resíduo estar em solução. 327 mg de p-toluenossulfônico são adicionados e a solução é resfriada para a temperatura ambiente. O precipitado é filtrado e seco. Cristais beges (628 mg) são obtidos. O composto contém 1,0 eq de ácido p-toluenossulfônico/mol.

1H-RMN (200 MHz, d6-DMSO): δ = 2,28 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2,73 (s, 6 H, 2 CH₃), 4,38 (s, 2 H, CH₂), 6,17 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, CH=CH), 6,60 (bs, 1 H, Ar-H), 7,11 (d, 2 H, J = 7,9 Hz, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,7 Hz, CH=CH), 7,41 (t, 1 H, J = 2,7 Hz, Ar-H), 7,48 (d, 2 H, J = 7,9 Hz, Ar-H), 7,71 (s, 1 H, Ar-H), 7,77 (d, 2 H, J = 8,3 Hz, Ar-H), 8,10 (d, 2 H, J = 8,3 Hz, Ar-H), 9,69 (bs, 1 H, permutável-H), 10,61 (bs, 1 H, permutável-H)

Sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido palmítico

500 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento b descrito no Exemplo 10, são suspensos em 2,5 mL de 2-propanol e 2,5 mL de água. A suspensão é aquecida para 80°C até o resíduo estar em solução. 441 mg de palmítico são adicionados e a solução é resfriada para a temperatura ambiente. O precipitado é filtrado e seco. Cristais beges (422 mg) são obtidos. O composto contém 1,0 eq de ácido palmítico/mol.

¹H-RMN (200 MHz, d6-DMSO): δ = 0,85 (m, 3 H, CH₃), 1,24 (bs, 24 H, 12 CH₂), 1,48 (m, 2 H, CH₂), 2,14 (s, 6 H, 2 CH₃), 2,18 (t, 2 H, J = 7,8 Hz, CH₂CO₂), 3,48 (s, 2 H, CH₂), 6,15 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, CH=CH), 6,57 (bs, 1 H, Ar-H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,5 Hz, CH=CH), 7,37 (m, 1 H, Ar-H), 7,57 (d, 2 H, J = 8,2 Hz, Ar-H), 7,69 (bs, 1 H, Ar-H), 7,93 (d, 2 H, J = 8,2 Hz, Ar-H), 10,58 (bs, 1 H, permutável-H)

Sais de (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida:

(E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida, sal de Na:

300 mg do composto, que é obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 3, são dissolvidos em 7 mL de metanol e 15 mL de água. O pH é ajustado para pH 11 com solução de hidróxido de sódio. A suspensão é aquecida para 80 °C. Posteriormente, a suspensão é resfriada em um banho de gelo. A suspensão é agitada durante uma hora em temperatura ambiente. O sólido é filtrado e lavado com água. O precipitado é seco durante a noite em vácuo. Cristais amarelos (160 mg) são obtidos com um ponto de fusão de 145-150°C.

A menos que de outra maneira observado, os pontos de fusão anteriormente mencionados são determinados por aquecimento dos produtos sólidos em pequenos vasos de vidro sob inspeção visual. A taxa de aquecimento é entre 0,5 e 10°C/min em um aparelho de ponto de fusão Büchi B-540.

As relações entre a base livre e o respectivo ácido nos sais de acordo com esta invenção pode ser determinada como é mostrado pela pessoa versada, por exemplo, por titração ou, se possível, como feito para as

relações mencionadas acima, por medições de RMN, tais como por exemplo, as relações entre base livre e ácido metanossulfônico nos sais de mesilato fornecidos acima são determinadas por comparação dos espectros de RMN 200MHz ou 400MHz dos sais correspondentes: O atraso por relaxamento desta medição é entre 1 segundo e 30 segundos. Os integrais dos sinais característicos da base são estabelecidos em correlação ao integral do sinal de metanossulfonato entre 2,2 e 2,4 ppm sob consideração de integrais de sinais de ^{13}C -satélites.

Materiais de partida

10 A1 Ácido (E)-3-[1-(Tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3il]-acrílico

1,60 g de éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3il]-acrílico (composto C1) é dissolvido em 70 mL de diclorometano em temperatura ambiente. Em seguida, 7 mL de ácido trifluoroacético (TFA) são adicionados e agitados durante 4 horas. O solvente é evaporado até a secura e ao resíduo são adicionados 30 mL de água. A fase de água é extraída exaustivamente com acetato de etila. Em seguida, a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio. O filtrado é evaporado e seco sob vácuo para fornecer 0,951 g do composto do título como um sólido cinza pálido.

EM (TSP): 290,0 (M-H^+ , 100%)

20 ^1H -RMN (DMSO- d_6): 2,36 (s, 3H); 6,20 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H); 6,74 (m, $J = 3,1$ Hz, 1H); 7,41 (m, $J_1 = 3,1$ Hz, $J_2 = 8,2$ Hz, $J_3 = 16,1$ Hz, 4H); 7,78 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 11,80 (bs, permutável, 1H)

A2 (E)-3-(1-Fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-N-(tetraidropiran-2-ilóxi)-acrilamida

25 0,295 g de ácido (E)-3-(1-fenilmetansulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto B1), 0,152 g de hidrato de N-hidroxibenzotriazol ($\text{HOBt}\cdot\text{H}_2\text{O}$) e 561 μl de trietilamina são dissolvidos em 20 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) em temperatura ambiente. Posteriormente, é adicionado 0,601 g de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida ($\text{EDC}\cdot\text{HCl}$) e agitado durante uma hora em temperatura ambiente. Em seguida é adicionado 0,152 g de O-(tetraidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina e agitado durante duas horas. A DMF é evaporada sob vácuo elevado. Água é adicionada e a mistu-

ra foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio. Em seguida é filtrada e evaporada sob vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de diclorometano/metanol de 99:1 a 98:2 para fornecer 0,189 g do composto do título como um sólido cinza pálido.

EM (ESI): 390,9 (MH^+ , 100%)

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,60 (m, 6H); 3,51 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,89 (m, 1H); 5,00 (s, 2H); 6,18 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,96 (m, $J = 5,2$ Hz, 1H); 7,10 (m, $J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 7,9$ Hz, 2H); 7,30 (m, $J_1 = 5,1$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, $J_3 = 8,1$ Hz, $J_4 = 8,1$ Hz, $J_5 = 15,2$ Hz, 5H); 10,60 (s, permutável, 1H); 11,08 (bs, permutável, 1H)

A3 (E)-3-(1-(Bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto A2 com a exceção de que o produto é purificado por cristalização de água e metanol.

Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto B2) (0,300 g), $HOBT \cdot H_2O$ (0,130 g), trietilamina (668 μ l), DMF (20 ml), EDC $\cdot$ HCl (0,508 g), O-(tetraidro-2H-piran-il)hidroxilamina (0,089 g).

Condições de reação: temperatura ambiente, uma hora; temperatura ambiente, 18 horas.

Rendimento: 0,345 g, sólido cinza pálido

EM (ESI): 452,8 (MH^+); 369,0 ($MH^+ - C_5H_9O$, 100%)

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,61 (m, 6); 3,50 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,87 (m, 1H); 6,21 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H); 6,60 (s, 1H); 7,48 (m, $J = 6,9$ Hz, 5H); 7,72 (m, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 14,7$ Hz, 3H); 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 11,06 (bs, permutável, 1H)

A4 (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto A2 com a exceção de que o produto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um

gradiente de diclorometano e metanol de 99:1 a 98:2.

Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto B3) (0,150 g), HOBt·H₂O (0,072 g), trietilamina (259 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,269 g), O-(tetraidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (0,049 g). Condições de reação: temperatura ambiente, uma hora; temperatura ambiente, 17 horas.

Rendimento: 0,187 g, sólido vermelho pálido

EM (ESI): 419,2 (MH⁺); 336,0 (MH⁺ - C₅H₉O, 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,61 (m, 6); 3,02 (s, 6H); 3,50 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 6,19 (m, 1H); 6,50 (m, 1H); 6,75 (m, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,31 (m, 2H); 7,64 (m, *J* = 9,2 Hz, 3H); 11,01 (bs, permutável, 1H)

A5 Éster de terc-butila de ácido (2-[(E)-3-[1-(Tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbâmico

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto A2 com a exceção de que o produto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de diclorometano e metanol de 99:1 a 98:1.

Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto A1) (0,400 g), HOBt·H₂O (0,285 g), trietilamina (652 µl), DMF (25 ml), EDC·HCl (0,698 g), N-BOC-1,2,-fenilenodiamina (0,286 g). Condições de reação: temperatura ambiente, uma hora; temperatura ambiente, duas horas.

Rendimento: 0,609 g, sólido cinza pálido

EM (ESI): 481,7 (MH⁺, 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,40 (m, 9H); 2,39 (s, 3H); 6,61 (m, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 2,2 Hz, *J*₃ = 5,0 Hz, 2H); 7,09 (m, *J*₁ = 1,8 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz, 2H); 7,37 (m, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 5,0 Hz, *J*₃ = 8,0 Hz, 4H); 7,64 (m, 1H); 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,41 (s, permutável, 1H); 9,57 (s, permutável, 1H)

A6 Éster de terc-butila de ácido {2-[(E)-3-[1-(Fenilmetanossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil}-carbâmico

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto A2 com a exceção de que o produto

é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de diclorometano e metanol de 99:1 a 95:5.

5 Materiais de partida: ácido (E)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto B1) (0,180 g), HOBt·H₂O (0,090 g), trietilamina (295 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,315 g), N-BOC-1,2-fenilenodiamina (0,081,g). Condições de reação: temperatura ambiente, uma hora; temperatura ambiente, 17 horas.

Rendimento: 0,218 g, sólido cinza pálido

EM (ESI): 504,0 (MNa⁺, 100%); 481,8 (MH⁺)

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,42 (m, 9H); 5,04 (s, 2H); 6,56 (m, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 10,2 Hz, 2H); 7,14 (m, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 5,5 Hz, *J*₃ = 10,1 Hz, 4H); 7,36 (m, *J*₁ = 5,5 Hz, *J*₂ = 7,2 Hz, 4H); 7,52 (m, *J*₁ = 2,2 Hz, *J*₂ = 7,2 Hz, 2H); 8,49 (s, permutável, 1H); 9,67 (s, permutável, 1H)

A7 Éster de terc-butila de ácido (2-[(E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbâmico

15 O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto A2 com a exceção de que o produto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de tolueno/acetato de etila de 99:1 a 9:1.

20 Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto B2) (0,300 g), HOBt·H₂O (0,130 g), trietilamina (668µl), DMF (20 ml), EDC·HCl (0,508 g), N-BOC-1,2-fenilenodiamina (0,176 g). Condições de reação: temperatura ambiente, uma hora; temperatura ambiente, 17 horas.

Rendimento: 0,285 g, sólido cinza pálido

EM (ESI): 543,8 (MH⁺); 487,9 (MH⁺ -C₄H₈); 336,1 (MH⁺ -C₁₁H₁₄N₂O₂, 100%)

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,47 (m, 9H); 6,50 (m, *J* = 5,4 Hz, 1H); 6,64 (m, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,10 (m, *J*₁ = 5,4 Hz, *J*₂ = 7,7 Hz, 3H); 7,51 (m, *J*₁ = *J*₂ = *J*₃ = 3,6 Hz, 5H); 7,73 (m, 2H); 7,81 (m, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 8,41 (s, permutável, 1H); 8,59 (s, permutável, 1H)

30 A8 Éster de terc-butila de ácido (2-[(E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbâmico

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto A2 com a exceção de que o produto

é purificado por cristalização de acetato de etila.

5 Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto B3) (0,150 g), HOBt·H₂O (0,072 g), trietilamina (259 µl), DMF (10 ml), EDC·HCl (0,269 g), N-BOC-1,2-fenilenodiamina (0,049 g). Condições de reação: temperatura ambiente, uma hora; temperatura ambiente, 21 horas.

Rendimento: 0,142 g, sólido vermelho pálido

EM (ESI): 510,9 (MH⁺, 100%)

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,42 (m, 9H); 3,00 (s, 6H); 6,51 (m, 2H) 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 7,09 (m, J = 5,5 Hz, 2H); 7,36 (m, 2H); 7,50 (m, J = 5,5 Hz, 2H); 7,70 (m, J = 9,2 Hz, 2H); 8,41 (s, permutável, 1H); 9,55 (s, permutável, 1H)

A9 (E)-3-(1-[4-((2-(1H-Indol-2-il)-etil)-metil-amino)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-N-(tetraidropiran-2-ilóxi)-acrilamida

15 825 mg de ácido (E)-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto B4), 165 mg de HOBt·H₂O e 1,24 mL de trietilamina são dissolvidos em 70 mL de DMF em temperatura ambiente. Posteriormente, são adicionadas 726 mg de EDC·HCl e agitadas durante uma hora. Em seguida 140 mg de O-(tetraidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina são adicionadas e agitadas durante 18 horas. A DMF é
20 evaporada sob vácuo elevado. Em seguida, água é adicionada ao resíduo e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob vácuo. Em seguida, a mistura é evaporada e o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de diclorometano e metanol 98:2 – 9:1.

25 Rendimento: 289 mg, sólido vermelho pálido

A10 (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3il]-N-tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

O método usado para preparação do composto do título é análogo ao método descrito para o composto A9.

30 Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-il]-acrílico (composto B5) (1,78 g), HOBt·H₂O (366 mg), trietilamina (2,1 ml), DMF (80 ml), EDC·HCl (1,54 g), O-(tetraidro-2H-piran-2-il)-

hidroxilamina (306 mg). Condição de reação: temperatura ambiente, uma hora; temperatura ambiente, 48 horas.

Rendimento: 835 mg, sólido amarelo pálido

5 A11 (E)-3-[1-(4-[[Piridin-3-ilmetil]-amino]-metil]-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

A mistura de composto B6, triacetoxiboroidreto de sódio, metanol e 3-piridinacarboxaldeído é agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é evaporada e dividida entre diclorometano e água. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel.

10 Um óleo quase incolor é obtido.

Partindo do composto B6 e do aldeído apropriado, os seguintes compostos A12 a A16 podem ser obtidos de acordo com o composto A11.

A12 (E)-3-[1-(4-[[1H-Indol-3-ilmetil]-amino]-metil]-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

15 A13 (E)-3-[1-[4-(benzilamino-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

A14 (E)-3-[1-[4-(Isobutilamino-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

20 A15 (E)-3-[1-(4-[[1H-Indol-5-ilmetil]-amino]-metil]-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

A16 (E)-3-[1-(4-[[Piridin-4-ilmetil]-amino]-metil]-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

A17 (E)-3-[1-(4-Piridin-4-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetraidropiran-2-ilóxi)-acrilamida

25 Partindo do composto B7 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A2.

A18 (E)-3-[1-[4-(1H-Pirazol-4-il)-fenilsulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetraidropiran-2-ilóxi)-acrilamida

30 Partindo do composto B8 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A2.

A19 Éster de terc-butila de ácido [2-((E)-3-[1-[4-Piridin-4-il-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil]-carbâmico

Partindo do composto B7 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A5.

A20 Éster de terc-butila de ácido [2-((E)-3-{1-[4-Piridin-3-il-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbâmico

5 Partindo do composto B9 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A5.

A21 Éster de terc-butila de ácido [2-((E)-3-{1-[4-(1H-Pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbâmico

10 Partindo do composto B8 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A5.

A22 (E)-3-(1-(Bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

Partindo do composto B10 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A2.

15 A23 (E)-3-(1-(5-Piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

Partindo do composto B11 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A2.

20 A24 (E)-3-(1-(4-Pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

Partindo do composto B12 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A2.

A25 Éster de terc-butila de ácido (2-{(E)-3-[1-(5-Piridin-2-il-tiofeno-2-il-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbâmico

25 Partindo do composto B11 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A5.

A26 (E)-3-{1-[4-(Morfolin-4-il-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

30 Partindo do composto B13 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A2.

A27 (E)-3-{1-[4-({[2-hidróxi-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino}-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

(E)-3-{1-[4-([2-(*tert*-Butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-benzenossulfonil}-1H-pirrol-3-il}-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida (composto B 14) (120 mg, 0,169 mmol) é dissolvido em THF (20 ml). Em seguida é adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (203 μ l, 0,203, 1M em THF) e trietilamina (47 μ l, 0,338 mmol) e a mistura é agitada durante 17 horas. Após adição de água (50 ml) e extração com acetato de etila, a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto bruto é purificado por uma cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se eluente de diclorometano-metanol.

10 **B1** Ácido (E)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto A1 com a exceção de que o produto é isolado por cristalização da mistura de acetona (29,7 g), água (10,8 g) e HCl ($C_{(HCl)}=1$ mol/l, 5,3 g).

15 **Materiais de partida:** éster de *tert*-butila de ácido (E)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto C2) (1,45g), CH_2Cl_2 (80 ml), TFA (8 ml). Condições de reação: temperatura ambiente, 2 horas.

Rendimento: 0,660 g, cristais cinzas pálidos

EM (TSP): 289,9 ($M-H^+$, 100%)

20 ^1H -RMN (DMSO- d_6): 5,00 (s, 2H); 6,21 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H); 6,72 (m, $J_1 = 1,9$ Hz, $J_2 = 3,4$ Hz, 1H); 7,01 (m, $J = 5,3$, 1H); 7,10 (m, $J = 1,6$ Hz, 2H); 7,31 (m, 7,41 (m, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 1,9$ Hz, $J_3 = 3,4$ Hz, $J_4 = 5,3$ Hz, $J_5 = 16,1$ Hz, 4H)

B2 Ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

25 O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto A1.

Materiais de partida: éster de *tert*-butila de ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto C3) (1,05 g), CH_2Cl_2 (100 ml), TFA (10 ml).

Condições de reação: temperatura ambiente, 21 horas.

Rendimento: 0,710 g, sólido amarelo pálido

30 EM (ESI): 728,7 ($2MNa^+$, 100%); 354,1 (MH^+)

^1H -RMN (DMSO- d_6): 6,29 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,81 (m, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, $J_3 = 3,0$ Hz, 1H); 7,49 (m, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 7,7$ Hz, $J_0 = 16,0$ Hz, 5H); 7,75

(m, $J_1 = 1,3$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, $J_3 = 7,7$ Hz, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 12,17 (bs, permutável, 1H)

B3 Ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-
acrílico

5 O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto A1.

Materiais de partida: éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzensulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto C4) (0,801 g), CH₂Cl₂ (100 ml), TFA (10 ml). Condições de reação: temperatura ambiente, 16 horas.

10 Rendimento: 0,550 g, sólido vermelho pálido

EM (ESI): 662,7 (2MNa⁺, 100%); 321,0 (MH⁺)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,98 (s, 6H); 6,16 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 6,68 (m, *J* = 3,2 Hz, 1H); 6,75 (m, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,29 (m, *J* = 2,9 Hz, 1H); 7,43 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 7,70 (m, *J* = 9,1 Hz, 3H); 12,11 (bs, permutável, 1H)

15 B4 Ácido (E)-3-(1-[4-(((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-
benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico

1,01 g de éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto C5) são dissolvidos em 100 mL de diclorometano e agitados durante 5 minutos.

20 São adicionados 10 mL de TFA e a mistura agitada durante 19 horas. A solução é evaporada sob vácuo. Em seguida é adicionado tolueno ao resíduo (pequena quantidade para purificar o sal de TFA) e evaporado sob vácuo.

Rendimento: 1,32 g, sólido marrom pálido

25 B5 Ácido (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-il]-acrílico

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto B4.

30 Materiais de partida: éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-il]-acrílico (composto C6) (2,13 g), TFA (10 ml); 24 horas.

Rendimento: 3,21 g (com sal de 3 TFA), sólido marrom pálido

B6 (E)-3-[1-(4-aminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

À mistura de 1g do composto C7 e 50 mL de etanol é adicionado 0,57 mL de hidrato de hidrazina (80%). A mistura é refluxada durante 2,5 horas. Posteriormente, a mistura de reação é resfriada para a temperatura ambiente e a suspensão branca resultante é filtrada. O produto no filtrado é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel. }

B7 Ácido (E)-3-[1-(4-piridin-4-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partindo do composto C8 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A1.

B8 Ácido (E)-3-{1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenilsulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrílico

Partindo do composto C9 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A1.

B9 (E)-3-[1-(4-Piridin-3-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico ácido

Partindo do composto C10 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A1.

B10 Ácido (E)-3-(1-(Bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico

Partindo do composto C11 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A1.

B11 Ácido (E)-3-(1-(5-Piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico

Partindo do composto C12 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A1.

B12 Ácido (E)-3-(1-(4-Pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico

Partindo do composto C13 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A1.

B13 Ácido (E)-3-{1-[4-(morfolin-4-il-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrílico

Partindo do composto C14 o composto do título pode ser obtido de acordo com o composto A1.

B14 (E)-3-{1-[4-({[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino}-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

Ácido (E)-3-{1-[4-({[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino}-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrílico (composto C15) (1,15 g, 1,16 mmol), HOBt·H₂O (171 mg, 1,16 mmol) e trietilamina (2 ml) são dissolvidos em DMF (100 ml) em temperatura ambiente. Após adição de EDC·HCl (786 mg, 3,48 mmol) a mistura é agitada durante 1,5 hora. Em seguida é adicionado O-(tetraidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (136 mg, 1,16 mmol) e agitado durante 17 horas. Após evaporação e adição de 200 ml de água, a mistura é extraída com acetato de etila. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio. Em seguida ela é filtrada e evaporada. O produto bruto é purificado por uma cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se eluente diclorometano-metanol.

15 C1 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3il]-acrílico

0,230 g de hidreto de sódio (60%) é suspenso em 6 mL de tetraidrofurano sob nitrogênio a -30°C. 1,01 g de éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)acrílico (composto D1) é adicionado à suspensão e aquecido lentamente para a temperatura ambiente e agitado durante 30 minutos. Posteriormente, é resfriado outra vez para -30°C e 1,19 g de p-toluenossulfonilcloreto é adicionado e agitado durante 2,5 horas. A suspensão é aquecida lentamente em temperatura ambiente e 40 mL de solução de cloreto de sódio aquosa saturada são adicionados. A mistura é extraída com acetato de etila. A fase orgânica combinada é seca sobre sulfato de sódio (Na₂SO₄). Posteriormente, é filtrada e evaporada sob vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de hexano-acetato de etila de 9:1 a 1:1 para fornecer 1,60 g do composto do título como um sólido amarelo pálido.

30 EM (ESI): 347,6 (MH⁺); 291,9 (MH⁺ - C₄H₉, 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,43 (s, 9H); 2,37 (s, 3H); 6,21 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,74 (m, *J* = 3,1 Hz, 1H); 7,40 (m, *J*₁ = 15,9 Hz, *J*₂ = 12,7 Hz, *J*₃ = 3,2 Hz, 4H);

7,82 (m, $J = 12,6$ Hz, 3H)

C2 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1-fenilmetansulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto C1 com a exceção de que o produto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se gradiente de hexano/acetato de etila de 8:1 a 5:1.

5 Materiais de partida: hidreto de sódio 60% (0,240 g), éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto D1) (1,01 g), α -toluenossulfonilcloreto (1,19 g). Condições de reação: -30°C , 30 min; -30°C , 2,5 horas.

Rendimento: 1,45 g, sólido amarelo pálido

EM (TSP): 346,3 (M-H^+ , 100%)

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 1,47 (s, 9H); 5,00 (s, 2H); 6,21 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 6,72 (m, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 3,3$ Hz, 1H); 6,98 (m, $J = 5,3$, 1H); 7,09 (m, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, 2H); 7,31 (m, $J_1 = 1,9$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz, $J_3 = 5,4$ Hz, $J_4 = 7,7$ Hz, $J_5 = 15,7$ Hz, 5H)

C3 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

20 O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto C1 com a exceção de que o produto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de éter de petróleo/dietiléter de 7:1 a 1:1.

25 Materiais de partida: 60% de hidreto de sódio (0,207 g), éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto D1) (0,531 g), 4-bifenilsulfonilcloreto (0,834 g). Condições de reação: -30°C , 10 min; -30°C , 30 minutos.

Rendimento: 1,05 g, sólido amarelo pálido

EM (ESI): 354,0 ($\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 100%)

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 1,45 (s, 9H); 6,26 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H); 6,80 (m, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,47 (m, $J = 15,7$ Hz, 5H); 7,72 (m, $J = 1,8$ Hz, 2H); 7,87 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H)

C4 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzensulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto C1 com a exceção de que o produto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de éter de petróleo/dietiléter de 7:1 a 1:1.

5 Materiais de partida: 60% de hidreto de sódio (0,031 g), éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto D1) (0,100 g), cloreto de 4-dimetilamino-benzenossulfonila (0,145 g). Condições de reação: -30°C, 45 minutos; -30°C, 2,5 horas.

Rendimento: 0,160 g, sólido vermelho pálido

EM (ESI): 376,8 (MH⁺); 321,0 (MH⁺ -C₄H₉, 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,42 (s, 9H); 3,00 (s, 6H); 6,19 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 6,72 (m, *J* = 9,2 Hz, 3H); 7,25 (m, 1H); 7,37 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,69 (m, *J* = 9,1 Hz, 3H)

C5 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico

1,50 g de éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-bromometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto D2) é dissolvido em 70 mL de etanol em temperatura ambiente. Após adição de 0,486 mL de trietilamina e 696 mg de omega-metilriptamina, ele é agitado durante 21 horas. Em seguida, a solução é evaporada sob vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de hexano e acetato de etila de 5:1 - 2:1.

25 Rendimento: 1,08 g, sólido amarelo pálido

C6 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-il]-acrílico

O método usado para preparação do mesmo composto é análogo ao método descrito para o composto C5 com a exceção de que o produto foi cristalizado em etanol.

Materiais de partida: éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-Bromometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto D2) (3,94g), etanol (150

ml), dimetilamina (1,89 g)

Rendimento: 2,19 g, sólido amarelo pálido

C7 Ácido (E)-3-[1-[4-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-ilmetil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico

5 Partindo do composto D3 o método que pode ser usado para esta preparação é análogo ao método descrito para o composto B4, o composto do título é purificado por lavagem com tolueno.

10 Partindo de éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-bromobenzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto D4) e do derivado de ácido borônico apropriado os seguintes compostos C8 e C9 podem ser obtidos de acordo com o composto C10.

C8 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-Piridin-4-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

15 C9 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-[4-(1H-Pirazol-4-il)-fenilsulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico

C10 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-Piridin-3-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

20 0,18 g de éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-bromobenzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto D4) e 62 mg de ácido 3-piridilborônico são dissolvidos em 10 mL de DME. Uma quantidade catalítica de cloreto de bis-(trifenilfosfin-paládio (II) e 0,6 mL de uma solução aquosa de carbonato de sódio são adicionados e a mistura é aquecida para a temperatura de refluxo durante a noite. O composto do título é isolado por meio de cromatografia.

25 C11 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

30 Partindo de éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto D1) e 3-bifenilsulfonilcloreto conhecido na técnica o composto do título pode ser obtido analogamente ou similarmente como descrito para o composto C1.

C12 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(5-Piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partindo de éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto D1) e 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonilcloreto conhecido na técnica o composto do título pode ser obtido analogamente ou similarmente como descrito para o composto C1.

C13 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-Pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partindo de éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto D1) e 4-pirazol-1-il-benzenossulfonilcloreto conhecido na técnica o composto do título pode ser obtido analogamente ou similarmente como descrito para o composto C1.

C14 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-[4-(Morfolin-4-il-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partindo do composto D2 e morfolina o composto do título pode ser obtido analogamente como descrito para o composto C5.

C15 Ácido (E)-3-{1-[4-({2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etil}-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-benzenossulfonil}-1H-pirrol-3-il}-acrílico

Éster de terc-butila de ácido (E)-3-{3-[4-({2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etil}-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-benzenossulfonil}-1H-pirrol-3-il}-acrílico (composto D5) é dissolvido em diclorometano (50 ml). Em seguida é adicionado TFA e a mistura é agitada durante 26 horas. Após evaporação, o resíduo é lavado com tolueno.

D1 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1H-Pirrol-3-il)-acrílico

5,29 g de hidreto de sódio a 60% são suspensos em 100 mL de tetraidrofurano sob nitrogênio a -30°C . 27,81 g de acetato de difosfeno de terc-butila são adicionados à suspensão e aquecidos lentamente para a temperatura ambiente e agitados durante 30 minutos. Posteriormente, a mistura é resfriada outra vez a -30°C e são adicionados 5,24 g de 1H-pirrol-3-carbaldeído (composto E1) e agitados a -30°C durante 30 minutos. A suspensão é aquecida lentamente para a temperatura ambiente e 200 mL de solução de amônia aquosa são adicionados. Em seguida é extraída com a-

cetato de etila. A fase orgânica combinada é seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada sob vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de n-hexano-acetato de etila de 2:1 a 1:1 para fornecer 9,68 g do composto do título como um sólido amarelo pálido.

EM (EI): 193,1 (M^+); 137,1 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 100%)

^1H -RMN (DMSO-d_6): 1,45 (s, 9H); 5,96 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 6,40 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 7,19 (m, 1H); 7,47 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 11,11 (bs, permutável, 1H).

10 D2 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-Bromometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

4,25 g de hidreto de sódio (60% de resistência) são suspensos em 300 mL de THF sob nitrogênio a -30°C . 9,78 g de éster de terc-butila de ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto D1) são adicionados à suspensão e aquecidos lentamente para a temperatura ambiente durante 55 minutos. Posteriormente, ela é resfriada outra vez para -30°C e são adicionados 13,98 g de 4-(bromometil)-benzenossulfonilcloreto e agitados durante 45 minutos. Em seguida ela é aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante duas horas. Após resfriamento para $0-5^\circ\text{C}$, água é adicionada. Em seguida, a mistura é extraída com acetato de etila e a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio. A fase orgânica é evaporada sob vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se um gradiente de hexano e acetato de etila de 9:1- 7:1.

Rendimento: 17,21 g, sólido amarelo pálido

25 D3 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-[4-(1,3-Dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-ilmetil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico

10 g de éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-bromometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto D2) são dissolvidos em acetona e 6,5 g ftalimida de potássio são adicionados e a mistura é agitada durante 17,5 horas. A suspensão é filtrada e o produto é purificado por cristalização.

D4 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-Bromo-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partindo do composto D1 e cloreto de 4-bromo-benzenossulfonila o composto do título pode ser obtido analogamente como descrito para o composto D2.

D5 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-[4-([2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrílico

[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-[2-(1H-indol-3il)-etil]-amina (composto E2) (830 mg, 2,60 mmols) é dissolvido em etanol (200 ml). Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(4-bromometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto D4) (1,01 g, 2,37 mmols) é adicionado e a mistura é agitada durante 43 horas e evaporada. O resíduo é purificado por uma cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se eluente de éter de petróleo-éter.

D6 Éster de terc-butila de ácido (E)-3-[1-(3-bromo-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partindo do composto D1 e cloreto de 3-bromo-benzenossulfonila o composto do título pode ser obtido analogamente como descrito para o composto D4.

E1 1H-Pirrol-3-carbaldeído

4,70 g de cloreto de dimetil-(1H-pirrol-3-ilmetileno)-amônio (composto F1) são dissolvidos em 500 mL de solução de hidróxido de sódio aquosa a 5,0% e agitados durante 4 horas em temperatura ambiente. Posteriormente, a mistura de reação é extraída exaustivamente com CH₂Cl₂. A fase orgânica combinada é seca sobre Na₂SO₄, em seguida é filtrada e evaporada sob vácuo. O produto bruto é purificado por uma cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se eluente de éter de petróleo/dietiléter 1:1 para produzir 3,01 g do composto do título como um sólido amarelo pálido.

EM (EI):95,1 (M⁺, 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 6,42 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 6,5 Hz, 1H); 6,90 (m, 1H), 7,69 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 6,4 Hz, 1H); 9,68 (s, 1H); 11,59 (bs, permutável, 1H)

E2 [2-(Terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-[2-(1H-indol-3il)-etil]-amina

Triptamina (3,34 g, 20,85 mmols) e t-butildimetilsililoxilacetaldéido (2,44 g, 13,99 mmols) são dissolvidos em diclorometano (200 ml) durante 10 minutos. A mistura é resfriada para 0°C e é adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (5,38 g, 25,38 mmols). A mistura é aquecida lentamente para a temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. Em seguida água é adicionada e a mistura é extraída com diclorometano. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto bruto é purificado por uma cromatografia instantânea de sílica-gel empregando-se eluente de diclorometano-metanol.

F1 Cloreto de dimetil-(1H-pirrol-3-ilmetileno)-amônio

10,60 g de cloreto de (clorometileno)dimetilamônio e 6,25 g de N-(triisopropilsilil)-pirrol são suspensos em 200 mL de CH₂Cl₂ sob nitrogênio a 0-5°C. A suspensão é aquecida para 60°C e agitada durante 30 minutos. Posteriormente, a mistura é resfriada para a temperatura ambiente. A suspensão é filtrada e lavada com dietiléter para fornecer 5,67 g do composto do título como sólido cinza.

EM (ESI): 123,3 (MH⁺, 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 3,55 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 6,82 (m, J₁ = 1,4 Hz, J₂ = 1,5 Hz, J₃ = J₄ = 4,8 Hz, 1H); 7,22 (dd, J₁ = 4,7 Hz, J₂ = 4,9, 1H), 8,00 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 1,7 Hz, 1H); 8,78 (s, 1H); 12,94 (bs, permutável, 1H)

Utilidade comercial

Os compostos de acordo com esta invenção têm propriedades farmacológicas valiosas por inibição da função e atividade de histona desacetilase.

Histona desacetilase (HDAC) significa uma enzima com uma atividade com respeito ao grupo ε-acetila de resíduos de lisina em uma proteína de substrato. Substratos de HDAC são isoformas e proteínas de histona H2A, H2B, H3 ou H4 porém proteínas de substrato diferentes para histonas tipo, porém não limitadas a, proteína de choque térmico 90 (Hsp90), tubulina ou a proteína supressora de tumor p53 existem. Em particular histona desacetilases catalisam a hidrólise do grupo ε-acetila de resíduos de lisina

nestas proteínas de substrato, formando o grupo amino livre de lisina.

Inibição de histona desacetilase por compostos de acordo com esta invenção significa a inibição da atividade e função de uma ou mais isoenzimas de HDAC, em particular isoenzimas selecionadas das histona desacetilases conhecidas até aqui, isto é, HDAC 1, 2, 3 e 8 (classe I) e HDAC 4, 5, 6, 7, 10 (classe II), HDAC 11, bem como a classe III dependente de NAD⁺ (homólogos de Sir2). Em alguma modalidade preferida esta inibição é pelo menos cerca de 50%, mais preferível pelo menos 75% e ainda mais preferível acima de 90%. Preferivelmente, esta inibição é específica a uma classe de histona desacetilase específica (por exemplo, enzimas HDAC classe I), uma seleção de isoenzimas de relevância patofisiológica maior (por exemplo, enzimas HDAC 1, 2, 3) ou uma isoenzima simples (por exemplo, a enzima HDAC 1). O termo inibidor de histona desacetilase é usado para identificar um composto capaz de interagir com a histona desacetilase e inibir sua atividade, em particular sua atividade enzimática. Neste contexto "grupo cabeça" define os resíduos dentro de um inibidor de histona desacetilase responsável pela interação com o sítio ativo da enzima, por exemplo, o íon Zn²⁺.

A inibição de histona desacetilases é determinada em ensaios bioquímicos de vários formatos e fontes de atividade enzimática. A atividade de HDAC é usada derivada de extratos nucleares ou celulares ou por expressão heteróloga de umas isoenzimas de HDAC definidas em *E.coli*, células de inseto ou células de mamífero. Uma vez que isoenzimas de HDAC são ativas em complexos de multiproteína e formam homo- e heterodímeros, extratos nucleares derivados de células de câncer humano, por exemplo, a linhagem celular de carcinoma cervical humano HeLa, são preferidos. Estes extratos nucleares contêm enzimas classe I e classe II, porém são ricos em enzimas classe 1. Para expressão de isoenzimas de HDAC recombinantes, sistemas de expressão de mamífero tipo células HEK293 são preferidos. A isoenzima de HDAC é expressa como uma proteína de fusão com um rótulo de afinidade, tipo o epítipo FLAG. Por cromatografia de afinidade, a proteína rotulada é purificada sozinha ou em complexo com proteínas endógenas

(por exemplo, outras isoenzimas de HDAC e coativadores/proteínas de plataforma).

Os ensaios bioquímicos são bem descritos e bem conhecidos por pessoas versadas na técnica. Como substratos, proteínas de histona, peptídeos derivados de proteínas de histona ou outros substratos de HDAC bem como miméticos de lisina acetilados são usados. Um substrato de HDAC promíscuo preferido é o tripeptídeo Ac-NH-GGK(Ac), acoplado com o 7-aminometilcumarina de fluoróforo (AMC).

A invenção também refere-se ao uso dos compostos de acordo com esta invenção para inibição da atividade de histona desacetilase em células e tecidos, causando hiperacetilação de proteínas de substrato e como consequência funcional por exemplo, a indução ou repressão de expressão de gene, indução de degradação de proteína, interrupção do ciclo celular, indução de diferenciação e/ou indução de apoptose.

Atividade celular de um inibidor de histona desacetilase significa qualquer efeito celular relacionado à inibição de histona desacetilase, em particular hiperacetilação de proteína, ativação e repressão transcricional, indução de apoptose, diferenciação e/ou citotoxicidade.

O termo "indução de apoptose" e termos análogos são usados para identificar um composto que executa morte celular programada em células contactadas com aquele composto. Apoptose é definida por eventos bioquímicos complexos dentro da célula contactada, tais como a ativação de proteinases específicas de cisteína ("caspases") e a fragmentação de cromatina. Indução de apoptose em células contactadas com o composto pode não necessariamente ser acoplada com inibição de proliferação celular ou diferenciação celular. Preferivelmente, a inibição de proliferação, indução de diferenciação e/ou indução de apoptose é específica às células com crescimento celular aberrante.

"Citotoxicidade" em geral significa interromper a proliferação e/ou indução de morte celular apoptótica *in vitro* em células de mamífero, em particular células de câncer humano.

"Indução de diferenciação" é definida como um processo de re-

programação celular levando a uma interrupção do ciclo celular reversível ou irreversível em G0 e re-expressão de um subgrupo de genes típicos para um certo tecido ou tipo de célula normal especializada (por exemplo, re-expressão de proteína de gordura do leite e gordura em células de carcinoma mamário).

Ensaio para quantificação de proliferação celular, apoptose ou diferenciação são bem conhecidos pelos especialistas e estado da técnica. Por exemplo, atividade metabólica que é ligada à proliferação celular é quantificada empregando-se o ensaio Alamar Blue/Resazurin (O'Brian e outro. Eur j Biochem 267, 5421-5426, 2000) e indução de apoptose é quantificada por medição de fragmentação de cromatina com o ELISA de detecção de morte celular comercializado por Roche. Exemplos para ensaios celulares para a determinação de hiperacetilação de substratos de HDAC são fornecidos por medição da acetilação de histona nuclear empregando-se anticorpos específicos por manchaamento do Oeste, ensaios de gene repórter empregando-se promotores resposivos respectivos ou elementos promotores (por exemplo, o promotor p21 ou o sítio sp1 como elemento responsivo) ou finalmente por análise de imagem novamente empregando-se acetilação de anticorpos específicos para proteínas de histona nucleares.

Compostos de acordo com esta invenção podem ser comercialmente aplicáveis devido a sua atividade inibitória de HDAC, anti-proliferativa e/ou de indução de apoptose, que pode ser benéfica na terapia de doenças responsivas a ela, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças mencionadas aqui.

A invenção também refere-se a um método para inibição, tratamento, melhora ou prevenção de neoplasia celular por administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com esta invenção a um mamífero, em particular um humano em necessidade de tal tratamento. Uma "neoplasia" é definida para células que exibem proliferação celular aberrante e/ou sobrevivência e/ou um bloqueio na diferenciação. O termo neoplasia inclui "neoplasia benigna" que é descrita por hiperproliferação de células, incapazes de formar um tumor *in vivo* metastático, agressivo, e, em contras-

te, "neoplasia maligna" que é descrita para células com múltiplas anormalidades bioquímicas e celulares, capazes de formar uma doença sistêmica, por exemplo, formar metástase de tumor em órgãos distantes.

Os compostos de acordo com a presente invenção são preferi-
5 velmente usados para o tratamento de neoplasia maligna, também descrita como câncer, caracterizada por células de tumor finalmente que realizam metástase em distintos órgãos ou tecidos. Exemplos de neoplasia maligna tratada com os derivados de N-sulfonilpirrol da presente invenção incluem tumores sólidos e hematológicos. Tumores sólidos são exemplificados por
10 tumores da mama, bexiga, osso, cérebro, sistema nervoso central e periférico, cólon, glândulas endócrinas (por exemplo, tireóide e córtex adrenal), esôfago, endométrio, células germinativas, cabeça e pescoço, rim, fígado, pulmão, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovário, pâncreas, próstata, reto, renal, intestino delgado, tecido mole, testículos, estômago, pele, ureter, va-
15 gina e vulva. Neoplasia maligna inclui cânceres herdados exemplificados por Retinoblastoma e tumor de Wilms. Além disso, neoplasia maligna inclui tumores primários nos referidos órgãos e tumores secundários correspondentes em órgãos distantes ("metástases de tumor"). Tumores hematológicos são exemplificados por formas agressivas e indolentes de leucemia e linfo-
20 ma, isto é, doença de não Hodgkins, leucemia mielóide crônica e aguda (C-ML/AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), doença de Hodgkins, mieloma múltiplo e linfoma de célula T. São também inclusas síndrome mielodisplásica, neoplasia de célula plasmática, síndromes paraneoplásicas, cânceres de sítio primário desconhecido, bem como malignidades relacionadas à AIDS.

25 Deve ser observado que uma doença cancerígena, bem como uma neoplasia maligna não necessariamente requer a formação de metástases em órgãos distantes. Certos tumores exercem efeitos devastadores sobre o órgão primário por si só através de suas propriedades de crescimento agressivas. Isto pode levar à destruição da estrutura de tecido e órgão
30 finalmente resultando em falência da função do órgão designado.

Proliferação celular neoplásica pode também executar função do órgão e comportamento celular normal. Por exemplo a formação de novos

vasos sangüíneos, um processo descrito como neovascularização, é induzida por tumores ou metástases de tumor. Compostos de acordo com a invenção podem ser comercialmente aplicáveis para tratamento de processos patofisiológicos relevantes causados por proliferação celular neoplásica ou benigna, tal como porém não limitados a neovascularização por proliferação não fisiológica de células endoteliais vasculares.

Resistência ao fármaco é de particular importância para a falência freqüente de produtos terapêuticos de câncer padrão. Esta resistência ao fármaco é causada por vários mecanismos celulares e moleculares tipo superexpressão de bombas de efluxo de fármaco, mutação dentro da proteína alvo celular ou proteínas de fusão formadas por translocações cromossômicas. A aplicabilidade comercial de compostos de acordo com a presente invenção não é limitada ao tratamento de 1ª linha de pacientes. Pacientes com resistência aos produtos quimioterápicos de câncer ou fármacos anticâncer específicos alvos podem ser também receptivos ao tratamento com estes compostos com por exemplo, ciclos de tratamento de 2ª ou 3ª linha. Um exemplo proeminente é fornecido por pacientes de leucemia promielocítica aguda com a proteína de fusão PML-RAR α , resistente à terapia padrão com retinóides. Estes pacientes podem ser resensibilizados com respeito aos retinóides por tratamento com fármacos inibitórios de HDAC como os compostos de acordo com a presente invenção.

A invenção também fornece um método para tratamento de um mamífero, em particular um humano, sofrendo de uma doença diferente de neoplasia celular, sensível à terapia inibidora de histona desacetilase compreendendo administrar ao referido mamífero uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um composto de acordo com esta invenção. Estas doenças não malignas incluem

- (i) artropatias e doenças ou condições osteopatológicas tais como artrite reumatóide, osteoartrite, gota, poliartrite, e artrite psoriática,
- (ii) doenças autoimunes tipo lúpus eritematoso sistêmico e rejeição de transplante,
- (iii) doenças hiperproliferativas tais como proliferação celular de

músculo liso incluindo distúrbios proliferativos vasculares, aterosclerose e restenose

(iv) doenças ou condições inflamatórias agudas e crônicas e condições dérmicas tais como colite ulcerativa, doença de Chron, rinite alérgica, dermatite alérgica, fibrose cística, bronquite obstrutiva crônica e asma

(v) endometriose, fibróides uterinos, hiperplasia endometrial e hiperplasia benigna da próstata

(vi) disfunção cardíaca

(vii) inibição de condições imunossupressoras tipo infecções por

10 HIV

(viii) distúrbios neuropatológicos tipo doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou distúrbios relacionados à poliglutamina

(ix) condições patológicas receptivas ao tratamento por potencialização de expressão de gene endógeno, bem como realce de expressão de transgene em terapia de gene.

15 Compostos de acordo com a presente invenção podem comercialmente ser aplicáveis para tratamento, prevenção ou melhora das doenças de comportamento benigno e maligno como descrito aqui, tal como, por exemplo, doenças e/ou distúrbios (hiper)proliferativos responsivos à indução de apoptose e/ou distúrbios responsivos à diferenciação celular, por exemplo, neoplasia maligna ou benigna, particularmente câncer, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças cancerígenas descritas acima.

25 No contexto de suas propriedades, funções e utilidades mencionadas aqui, os compostos de acordo com a presente invenção espera-se que sejam distinguidos por efeitos valiosos e desejáveis relacionados com eles, tais como por exemplo, por baixa toxicidade, biodisponibilidade superior em geral (tal como por exemplo, boa absorção enteral), janela terapêutica superior, ausência de efeitos colaterais significantes, e/ou outros efeitos benéficos relacionados com sua adequabilidade terapêutica e farmacêutica.

30 Compostos cristalinos de acordo com esta invenção, por exemplo, sais cristalinos de acordo com esta invenção, particularmente quando aqueles compostos são em uma forma de cristal específica (polimorfa), es-

pera-se que tenham propriedades fisicoquímicas desejáveis que se diferem daquelas de qualquer forma amorfa e tais propriedades podem benéficamente influenciar a estabilidade de estado sólido e química, bem como o processamento farmacêutico e químico, formulação e manipulação mecânica em uma escala comercial. Desse modo, aqueles compostos cristalinos podem ser particularmente adaptados para a fabricação de formas de dosagem ou composições de fármaco farmacêuticamente aceitáveis e comercialmente viáveis.

10 A presente invenção fornece compostos de acordo com esta invenção em forma cristalina.

Além disso, a presente invenção fornece compostos de acordo com esta invenção isolados em forma substancialmente pura ou purificada, tal como por exemplo, maior do que cerca de 50%, mais precisamente cerca de 60%, mais precisamente cerca de 70%, mais precisamente cerca de 80%, mais precisamente cerca de 90%, mais precisamente cerca de 95%, mais precisamente cerca de 97%, mais precisamente cerca de 99% em peso de pureza como determinado por métodos conhecidos na técnica.

Além disso, a presente invenção fornece compostos de acordo com esta invenção em uma forma farmacêuticamente aceitável.

20 Além disso, a presente invenção fornece compostos de acordo com esta invenção em formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis sólidas ou líquidas, particularmente formas de dosagem orais sólidas, tais como comprimidos e cápsulas, bem como supositórios e outras formas de dosagem farmacêuticas.

25 A presente invenção também inclui um método para o tratamento de mamíferos, incluindo seres humanos, que estão sofrendo de uma das condições, enfermidades, distúrbios ou doenças anteriormente mencionadas. O método é caracterizado pelo fato de que uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais dos compostos de acordo com esta invenção, que funciona inibindo histona de-
30 sacetilases e -em geral- modulando a acetilação de proteína, induz vários efeitos celulares, em particular indução ou repressão de expressão de gene,

interrupção de proliferação celular, indução de diferenciação celular e/ou indução de apoptose, é administrada ao indivíduo em necessidade de tal tratamento.

A invenção também inclui um método para tratamento de doenças e/ou distúrbios responsivas ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, particularmente aquelas doenças mencionadas acima; tais como por exemplo, neoplasia celular ou doenças diferentes de neoplasia celular como indicado acima, em mamíferos, incluindo humanos, sofrendo delas compreendendo administrar aos referidos mamíferos em necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais dos compostos de acordo com a presente invenção.

A presente invenção também inclui um método terapêutico útil para modular a acetilação de proteína, expressão de gene, proliferação celular, diferenciação celular e/ou apoptose *in vivo* em doenças mencionadas acima, em particular câncer, compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade de tal terapia uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais dos compostos de acordo com esta invenção, que funciona inibindo as histona desacetilases.

A presente invenção também fornece um método para regulação de atividade de promotor heterólogo ou endógeno contactando-se uma célula com um composto de acordo com esta invenção.

A invenção também inclui um método para tratamento de doenças, particularmente aquelas doenças mencionadas acima, em mamíferos, incluindo humanos, sofrendo delas compreendendo administrar aos referidos mamíferos em necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais dos compostos de acordo com a presente invenção, opcionalmente, simultaneamente, seqüencialmente ou separadamente com um ou mais outros agentes terapêuticos, tais como por exemplo, aqueles mencionados abaixo.

A invenção também refere-se ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a obtenção de composições farmacêuticas que são empregadas para o tratamento e/ou profilaxia das doenças, distúr-

bios, enfermidades e/ou condições como mencionadas aqui.

A invenção também refere-se ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a rendimento de composições farmacêuticas que são empregadas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças e/ou distúrbios responsivas ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, particularmente aquelas doenças mencionadas acima, tais como por exemplo, neoplasia celular ou doenças diferentes de neoplasia celular como indicado acima.

A invenção também refere-se ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a rendimento de composições farmacêuticas tendo atividade inibitória de histona desacetilase.

A invenção também refere-se ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a rendimento de composições farmacêuticas para inibição ou tratamento de neoplasia celular, tal como por exemplo, neoplasia maligna ou benigna, por exemplo, câncer.

A invenção também refere-se ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a rendimento de composições farmacêuticas que podem ser usadas para tratamento, prevenção ou melhora de doenças responsivas à interrupção de crescimento celular aberrante, tal como por exemplo, doenças (hiper)proliferativas de comportamento benigno ou maligno, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças mencionadas aqui, particularmente câncer, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças cancerígenas descritas aqui acima.

A invenção também refere-se ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a rendimento de composições farmacêuticas que podem ser usadas para tratamento, prevenção de ou melhora de distúrbios responsivos à indução de apoptose, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças mencionadas aqui, particularmente câncer, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças cancerígenas descritas aqui acima.

A invenção também refere-se ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a rendimento de composições farmacêuticas que podem ser usadas para tratamento, prevenção de ou melhora de distúrbios

bios responsivos à indução de diferenciação, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças mencionadas aqui, particularmente câncer, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças cancerígenas descritas aqui acima.

5 A invenção também refere-se ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a rendimento de composições farmacêuticas que podem ser usadas para tratamento, prevenção de ou melhora de neoplasia maligna ou benigna, particularmente câncer, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças cancerígenas descritas aqui acima.

10 A invenção também refere-se ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a rendimento de composições farmacêuticas para o tratamento de uma doença diferente de uma neoplasia celular e sensível à terapia inibidora de histona desacetilase, tal como as doenças não malignas mencionadas anteriormente.

15 A invenção também refere-se ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a rendimento de composições farmacêuticas para a inibição da atividade de histona desacetilase no tratamento de doenças responsivas à referida inibição ou das conseqüências funcionais destas.

20 A invenção também refere-se a um método para tratamento, prevenção ou melhora das doenças, distúrbios, enfermidades e/ou condições mencionados aqui em um mamífero, em particular um paciente humano, compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais compostos de acordo com a presente invenção ao referido mamífero em necessidade do mesmo.

25 A invenção também refere-se aos compostos de acordo com esta invenção para uso no tratamento e/ou profilaxia de doenças, especialmente as doenças mencionadas.

30 A invenção também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo um ou mais dos compostos de acordo com esta invenção e um diluente ou portador farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo um ou mais dos compostos de acordo com esta

invenção e excipientes e/ou auxiliares farmacêuticamente aceitáveis.

5 A invenção também refere-se a uma combinação compreendendo um ou mais dos compostos de acordo com esta invenção e um diluente, excipiente e/ou portador farmacêuticamente aceitável, por exemplo, para tratamento, prevenção ou melhora de doenças (hiper)proliferativas de comportamento benigno ou maligno e/ou distúrbios responsivos à indução de apoptose, tal como, por exemplo, neoplasia maligna ou benigna, por exemplo, câncer, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças cancerígenas descritas aqui acima.

10 A invenção também refere-se às composições farmacêuticas de acordo com esta invenção tendo atividade inibitória de histona desacetilases.

A invenção também refere-se às composições farmacêuticas de acordo com esta invenção tendo atividade de indução de apoptose.

15 A invenção também refere-se às composições farmacêuticas de acordo com esta invenção tendo atividade antiproliferativa.

A invenção também refere-se às composições farmacêuticas de acordo com esta invenção tendo atividade de indução de diferenciação celular.

20 A invenção também refere-se ao uso de uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais dos compostos de acordo com esta invenção e um diluente ou portador farmacêuticamente aceitável na fabricação de um produto farmacêutico, tal como por exemplo, um pacote comercial, para uso no tratamento e/ou profilaxia das doenças como mencionado.

25 Adicionalmente, a invenção refere-se a um artigo de fabricação, que compreende material de empacotamento e um agente farmacêutico contido no referido material de empacotamento, no qual o agente farmacêutico é terapeuticamente eficaz para inibição dos efeitos de histona desacetilases, melhora dos sintomas de um distúrbio mediado por histona desacetilase, e no qual o material de empacotamento compreende um rótulo ou suplemento de pacote o qual indica que o agente farmacêutico é útil para prevenção ou
30 tratamento de distúrbios mediados por histona desacetilase, e no qual o referido agente farmacêutico compreende um ou mais compostos de acordo

com a invenção. O material de empacotamento, rótulo ou suplemento de pacote de outra maneira paralelo ou parecido com o que é geralmente considerado como material de empacotamento padrão, rótulos e suplementos de pacote para produtos farmacêuticos tendo utilidades relacionadas.

5 As composições farmacêuticas de acordo com esta invenção são preparadas por processos que são conhecidos por si só e familiares à pessoa versada na técnica. As composições farmacêuticas, os compostos da invenção (= compostos ativos) são empregadas como tal, ou preferivelmente em combinação com auxiliares e/ou excipientes farmacêuticos adequados, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, 10 cápsulas, caplets, supositórios, emplastros (por exemplo, como TTS), emulsões, suspensões, géis ou soluções, o conteúdo de composto ativo vantajosamente sendo entre 0,1 e 95% e onde, para a escolha apropriada dos auxiliares e/ou excipientes, uma forma de administração farmacêutica (por exemplo, uma forma de liberação retardada ou uma forma entérica) exatamente adaptada ao composto ativo e/ou ao início desejado de ação pode ser obtida. 15

A pessoa versada na técnica é familiar com auxiliares, veículos, excipientes, diluentes, portadores ou adjuvantes que são adequados para as 20 formulações farmacêuticas desejadas, preparações ou composições levando em consideração seu conhecimento de especialista. Além dos solventes, formadores de gel, bases de ungüento e outros excipientes de composto ativo, por exemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsificantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes de complexação ou promotores de 25 permeação, podem ser usados.

Dependendo da doença particular, a ser tratada ou prevenida, agentes ativos terapêuticos adicionais, que são normalmente administrados para tratar ou prevenir aquela doença, podem opcionalmente ser co-administrados com os compostos de acordo com a presente invenção. Como 30 empregado aqui, agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar ou prevenir uma doença particular são conhecidos como apropriados para a doença a ser tratada.

Por exemplo, os compostos de acordo com esta invenção podem ser combinados com agentes terapêuticos padrão ou radiação usada para tratamento das doenças como mencionado anteriormente.

Em uma modalidade particular os compostos de acordo com esta invenção podem ser combinados com um ou mais agentes anticâncer conhecidos na técnica, tal como por exemplo, com um ou mais agentes anticâncer específicos alvo e/ou quimioterápicos conhecidos na técnica, por exemplo, com um ou mais daqueles descritos abaixo, e/ou radiação.

Exemplos de agentes anticâncer quimioterápicos conhecidos frequentemente usados em terapia de combinação incluem, porém não são limitados a (i) agentes de alquilação/carbamilação tais como Ciclofosfamida (Endoxan[□]), Ifosfamida (Holoxan[□]), Tiotepa (Tiotepa Lederle[□]), Melfalan (Alkeran[□]), ou cloroetilnitrosouréia (BCNU); (ii) derivados de platina tipo cisplatina (Platinex[□] BMS), oxaliplatina, satraplatina ou carboplatina (Cabroplat[□] BMS); (iii) agentes antimitóticos/inibidores de tubulina tais como alcalóides de vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina), taxanos tais como Paclitaxel (Taxol[□]), Docetaxel (Taxotere[□]) e análogos bem como novas formulações e conjugados dos mesmos, epotilonas tal como Epotilona B (Patupilone[□]), Azaepotilona (Ixabepilone[□]) ou ZK-EPO, um análogo de epotilona B totalmente sintético; (iv) inibidores de topoisomerase tais como antraciclinas (exemplificadas por doxorubicina/Adriblastin[□]), epipodofilotoxinas (exemplificadas por etoposida/Etopophos[□]) e camptotecina e análogos de camptotecina (exemplificados por Irinotecan/Camptosar[□] ou Topotecan/Hycamtin[□]); (v) antagonistas de pirimidina tais como 5-fluorouracila (5-FU), Capecitabina (Xeloda[□]), Arabinosilcitosina/Citarabina (Alexan[□]) ou Gencitabina (Gemzar[□]); (vi) antagonistas de purina tais como 6-mercaptopurina (Puri-Netol[□]), 6-tioguanina ou fludarabina (Fludara[□]) e finalmente (vii) antagonistas de ácido fólico tais como metotrexato (Famitrexat[□]) ou premetrexado (Alimta[□]).

Exemplos de classes de fármaco anticâncer específicas alvo usadas em terapia de câncer experimental ou padrão incluem porém não são limitadas a (i) inibidores de cinase tais como por exemplo, Imatinib (Glivec[□]), ZD-1839/Gefitinib (Iressa[□]), Bay43-9006 (Sorafenib, Nexavar[□]),

- SU11248/Sunitinib (Sutent[□]) ou OSI-774/Erlotinib (Tarceva[□]), Dasatinib (Sprycel[□]), Lapatinib (Tykerb[□]), ou, veja também abaixo, Vatalanib, Vandetanib (Zactima[□]) ou Pazopanib; (ii) inibidores de proteassoma tais como PS-341/Bortezumib (Velcade[□]); (iii) inibidores de proteína de choque térmico 90
- 5 tipo 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG); (iv) agentes de alveramento vasculares (VTAs) tipo fosfato de combretastina A4 ou AVE8062/AC7700 e fármacos antiangiogênicos tipo os anticorpos de VEGF, tais como Bevacizumab (Avastin[□]), ou inibidores de tirosina cinase KDR tais como PTK787/ZK222584 (Vatalanib) ou Vandetanib (Zactima[□]) ou Pazopanib; (v)
- 10 anticorpos monoclonais tais como Trastuzumab (Herceptin[□]) ou Rituximab (MabThera/Rituxan[□]) ou Alemtuzumab (Campath[□]) ou Tositumomab (Bexxar[□]) ou C225/ Cetuximab (Erbix[□]) ou Avastin (veja acima) ou Panitumumab bem como mutantes e conjugados de anticorpos monoclonais, por exemplo, Gemtuzumab ozogamicina (Milotarg[□]) ou Ibritumomab tiuxetan (Zevalin[□]), e fragmentos de anticorpo; (vi) produtos terapêuticos com base em oligonucleotídeo tipo G-3139/Oblimersen (Genasense[□]); (vii) receptor tipo Toll/agonistas de TLR 9 tipo Promune[□], agonistas de TLR 7 tipo Imiquimod (Aldara[□]) ou Isatoribina e análogos dos mesmos, ou agonistas de TLR 7/8 tipo Resiquimod bem como RNA imunoestimulatório como agonista de TLR
- 15 7/8; (viii) inibidores de protease (ix) produtos terapêuticos hormonais tais como antiestrogênicos (por exemplo, Tamoxifen ou Raloxifen), antiandrogênicos (por exemplo, Flutamida ou Casodex), análogos de LHRH (por exemplo, Leuprolida, Goserelina ou Triptorelina) e inibidores de aromatase.
- 20

Outros agentes anticâncer específicos alvo conhecidos que podem ser usados para terapia de combinação incluem bleomicina, retinóides tais como ácido retinóico totalmente trans (ATRA), inibidores de DNA metiltransferase tais como o derivado de 2-deoxicitidina Decitabina (Docagen[□]) e 5-Azacitidina, alanosina, citocinas tais como interleucina-2, interferons tais como interferon $\alpha 2$ ou interferon- γ , agonistas de receptor de morte, tais como TRAILA, anticorpos agonísticos de DR4/5, agonistas de FasL e TNF-R

30 (por exemplo, agonistas de receptor TRAILA tipo mapatumumab ou lexatutumumab), e finalmente inibidores de histona desacetilase diferentes dos com-

postos de acordo com esta invenção tais como SAHA, PDX101, MS275, MGCD0103, Depsipeptídeo/FK228, NVP-LBH589, NVP-LAQ824, Ácido Valpróico (VPA) e butiratos.

Como agentes anticâncer exemplares para uso em combinação com os compostos de acordo com esta invenção nas coterapias mencionadas aqui quaisquer dos seguintes fármacos podem ser mencionados, sem serem restritos a, 5 FU, actinomicina D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARUBICINA, ADAPALENO, ALENTUZUMAB, ALTRETAMINA, AMINOGLUTETIMIDA, AMIPRILOSE, AMRUBICINA, ANASTROZOL, ANCITABINA, ARTEMISININA, AZATIOPRINA, BASILIXIMAB, BENDAMUSTINA, BEVACIZUMAB, BEXXAR, BICALUTAMIDA, BLEOMICINA, BORTEZOMIB, BROXURIDINA, BUSULFAN, CAMPATH, CAPECITABINA, CARBOPLATINA, CARBOQUONA, CARMUSTINA, CETRORELIX, CLORAMBUCILA, CLORMETINA, CISPLATINA, CLADRIBINA, CLOMIFENO, CICLOFOSFAMIDA, DACARBAZINA, DACLIZUMAB, DACTINOMICINA, DASATINIB, DAUNORUBICINA, DECITABINA, DESLORELINA, DEXRAZOXANO, DOCETAXEL, DOXIFLURIDINA, DOXORUBICINA, DROLOXIFENO, DROSTANOLONA, EDELFOSINA, EFLORNITINA, EMITEFUR, EPIRUBICINA, EPITIOSTANOL, EPTAPLATINA, ERBITUX, ERLOTINIB, ESTRAMUSTINA, ETOPOSIDA, EXEMESTANO, FADROZOL, FINASTERIDA, FLOXURIDINA, FLUCITOSINA, FLUDARABINA, FLUOROURACILA, FLUTAMIDA, FORMESTANO, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTINA, FULVESTRANT, GEFITINIB, GENASENSO, GENCITABINA, GLIVEC, GOSERELINA, GUSPERIMUS, HERCEPTINA, IDARUBICINA, IDOXURIDINA, IFOSFAMIDA, IMATINIB, IMPROSSULFANO, INFLIXIMAB, IRINOTECAN, IXABEPILONA, LANREOTIDA, LAPATINIB, LETROZOL, LEUPRORELINA, LOBAPLATINA, LOMUSTINA, LUPROLIDA, MELFALAN, MERCAPTOPURINA, METOTREXATO, METUREDEPA, MIBOPLATINA, MIFEPRISTONA, MILTEFOSINA, MIRIMOSTIM, MITOGUAZONA, MITOLACTOL, MITOMICINA, MITOXANTRONA, MIZORIBINA, MOTEXAFIN, MILOTARG, NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATINA, NILUTAMIDA, NIMUSTINA, OCTREOTIDA, ou MELOXIFENO, OXALIPLATINA, PACLITAXEL, PALIVIZUMAB, PANITU-

MUMAB, PATUPILONA, PAZOPANIB, PEGASPARGASE, PEGFILGRAS-
 TIM, PEMETREXED, PENTETREOTIDA, PENTOSTATINA, PERFOSFAMI-
 DA, PIPOSSULFANO, PIRARUBICINA, PLICAMICINA, PREDNIMUSTINA,
 PROCARBAZINA, PROPAGERMANÍO, CLORETO DE PROSPÍDIO, RALO-
 5 XIFENO, RALTITREXED, RANIMUSTINA, RANPIRNASE, RASBURICASE,
 RAZOXANO, RITUXIMAB, RIFAMPICINA, RITROSSULFANO, ROMURTI-
 DA, RUBOXISTAURINA, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATINA, SIROLIMUS,
 SOBUZOXANO, SORAFENIB, ESPIROMUSTINA, ESTREPTOZOCINA,
 SUNITINIB, TAMOXIFEN, TASONERMIN, TEGAFUR, TEMOPORFIN, TE-
 10 MOZOLOMIDA, TENIPOSIDA, TESTOLACTONA, TIOTEPA, TIMALFASIN,
 TIAMIPRINA, TOPOTECAN, TOREMIFENO, TRAILA, TRASTUZUMAB,
 TREOSSULFANO, TRIAZIQUONA, TRIMETREXATO, TRIPTORELIN,
 TROFOSFAMIDA, UREDEPA, VALRUBICINA, VATALANIB, VANDETANIB,
 VERTEPORFIN, VINBLASTINA, VINCRISTINA, VINDESINA, VINORELBI-
 15 NA, VOROZOL e ZEVALIN.

Os agentes anticâncer mencionados aqui acima como parceiros
 de combinação dos compostos de acordo com esta invenção pretendem in-
 cluir derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, tais como por
 exemplo, seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

20 A pessoa versada na técnica é ciente com base em seu conhe-
 cimento de especialista do tipo, dosagem(s) diárias totais e forma(s) de ad-
 ministração dos agente(s) terapêuticos adicionais coadministrados. As refe-
 ridas dosagem(s) diárias totais podem variar dentro de uma ampla faixa.

Na prática da presente invenção e dependendo dos detalhes,
 25 características ou propósitos de seus usos mencionados acima, os compos-
 tos de acordo com a presente invenção podem ser administrados em terapia
 de combinação separadamente, seqüencialmente, simultaneamente, coinci-
 dentemente ou cronologicamente escalonados (por exemplo, como formas
 de dosagem únicas combinadas, como formas de dosagem únicas separa-
 30 das ou uma forma de dosagem única distinta adjacente, como combinações
 fixas ou não fixas, como *kit-de-partes* ou como misturas) com um ou mais
 produtos terapêuticos padrão, em particular agentes anticâncer específicos

alvo e/ou quimioterápicos conhecidos na técnica, tais como por exemplo, quaisquer daqueles mencionados acima.

Desse modo, um outro aspecto da presente invenção é uma combinação ou composição farmacêutica compreendendo um primeiro ingrediente ativo, que é um composto de acordo com esta invenção, um segundo ingrediente ativo, que é um produto terapêutico padrão conhecido na técnica, em particular agente anticâncer específico alvo ou quimioterápico conhecido na técnica, tal como um daqueles mencionados acima, e opcionalmente um portador farmacologicamente aceitável, diluente e/ou excipiente para uso seqüencial, separado, simultâneo ou cronologicamente escalonado em terapia em qualquer ordem, por exemplo, para tratar, prevenir ou melhorar em um paciente doenças responsivas ao tratamento por inibidor de HDAC, tais como as doenças, distúrbios ou enfermidades mencionadas, em particular câncer.

Neste contexto, a presente invenção também refere-se a uma combinação compreendendo um primeiro ingrediente ativo, que é pelo menos um composto de acordo com esta invenção, e um segundo ingrediente ativo, que é pelo menos um produto terapêutico padrão conhecido na técnica, por exemplo, um agente anticâncer conhecido na técnica, tal como por exemplo, um ou mais daqueles mencionados aqui acima, para uso separado, seqüencial, simultâneo, coincidente ou cronologicamente escalonado em terapia, tal como por exemplo, em terapia de quaisquer daquelas doenças mencionadas aqui.

O termo "combinação" de acordo com esta invenção pode ser apresentado como uma combinação fixa, uma combinação não fixa ou um *kit-de-partes*.

Uma "combinação fixa" é definida como uma combinação na qual o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo são apresentados juntos em uma dosagem única ou em uma entidade única. Um exemplo de uma "combinação fixa" é uma composição farmacêu-

5 tica na qual o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo são apresentados em mistura para administração simultânea, tal como em uma formulação. Outro exemplo de uma "combinação fixa" é uma combinação farmacêutica na qual o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo são apresentados em uma unidade sem ser em mistura.

10 Um "*kit-de-partes*" é definido como uma combinação na qual o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo são apresentados em mais do que uma unidade. Um exemplo de um "*kit-de-partes*" é uma combinação na qual o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo são apresentados separadamente. Os componentes do *kit-de-partes* podem ser administrados separadamente, seqüencialmente, simultaneamente, coincidentemente ou cronologicamente escalonados.

15 Os primeiro e segundo ingredientes ativos de uma combinação ou *kit-de-partes* de acordo com esta invenção podem ser fornecidos como formulações separadas (isto é, independentemente uma da outra), que são subsequentemente trazidas juntas para uso simultâneo, seqüencial, separado ou cronologicamente escalonado em terapia de combinação; ou empacotadas e apresentadas juntas como componentes separados de um pacote de combinação para uso simultâneo, coincidente, seqüencial, separado ou cronologicamente escalonado em terapia de combinação.

25 O tipo de formulação farmacêutica dos primeiro e segundo ingredientes ativos de uma combinação ou *kit-de-partes* de acordo com esta invenção pode ser similar, isto é, ambos os ingredientes são formulados em cápsulas ou comprimidos separados, ou podem ser diferentes, isto é, adaptados para diferentes formas de administração, tal como por exemplo, um ingrediente ativo é formulado como comprimido ou cápsula e o outro é formulado para por exemplo, administração intravenosa.

30 As quantidades dos primeiro e segundo ingredientes ativos das combinações, composições ou *kits* de acordo com esta invenção podem juntas compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz para o tratamen-

to, profilaxia ou melhora da doença responsiva ou sensível à inibição de histona desacetilases, particularmente uma daquelas doenças mencionadas aqui, por exemplo, neoplasia maligna ou benigna, particularmente câncer, tipo qualquer uma daquelas doenças cancerígenas mencionadas aqui.

5 Um outro aspecto da presente invenção é uma combinação compreendendo, em forma não fixa, um ou mais derivados de N-sulfonilpirrol de acordo com esta invenção ou os sais dos mesmos, e um ou mais produtos terapêuticos padrão conhecidos na técnica, em particular agentes anti-
câncer específicos alvo ou quimioterápicos conhecidos na técnica, tais como
10 aqueles mencionados acima, para uso seqüencial, separado, simultâneo ou cronologicamente escalonado em terapia em qualquer ordem, por exemplo, para tratar, prevenir ou melhorar em um paciente doenças responsivas ao tratamento por inibidor de HDAC, tal como as doenças, distúrbios ou enfermidades mencionadas, em particular câncer. Opcionalmente a referida com-
15 binação compreende instruções para seu uso em terapia.

Um outro aspecto da presente invenção é uma preparação combinada, tal como por exemplo, um *kit* de partes, compreendendo uma preparação de um primeiro ingrediente ativo, que é um composto de acordo com esta invenção e um diluente ou portador farmaceuticamente aceitável; uma
20 preparação de um segundo ingrediente ativo, que é um agente terapêutico conhecido na técnica, em particular um agente anticâncer, tal como por exemplo, um daqueles mencionados acima, e um diluente ou portador farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente instruções para uso simultâneo, seqüencial, separado ou cronologicamente escalonado em terapia, por e-
25 xemplo, para tratar neoplasia maligna e benigna ou doenças diferentes de neoplasia celular responsivas ou sensíveis à inibição de histona desacetilases.

Um outro aspecto da presente invenção é um *kit* de partes compreendendo uma unidade de dosagem de um primeiro ingrediente ativo, que
30 é um derivado de sulfonilpirrol mencionado acima ou um sal do mesmo, uma unidade de dosagem de um segundo ingrediente ativo, que é um produto terapêutico padrão conhecido na técnica, em particular um agente anticâncer

tal como por exemplo, um daqueles mencionados acima, e opcionalmente instruções para uso simultâneo, seqüencial ou separado em terapia, por exemplo, para tratar distúrbios responsivos ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, tal como, por exemplo, neoplasia maligna ou benigna, por exemplo, câncer.

Um outro aspecto da presente invenção é um produto farmacêutico compreendendo um ou mais compostos de acordo com esta invenção, ou uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos; e um ou mais agentes terapêuticos conhecidos na técnica, em particular agentes anticâncer conhecidos na técnica, ou uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo os referidos agentes terapêuticos, tais como por exemplo, aqueles mencionados acima, para uso simultâneo, seqüencial ou separado em terapia, por exemplo, para tratar doenças como mencionado anteriormente, em particular câncer. Opcionalmente este produto farmacêutico compreende instruções para uso na referida terapia.

Neste contexto, a presente invenção também refere-se a combinações, composições, formulações, preparações ou *kits* de acordo com a presente invenção tendo atividade inibitória de histona desacetilases.

Um outro aspecto da presente invenção é uma composição farmacêutica como forma de dosagem unitária compreendendo, em mistura, um primeiro ingrediente ativo, que é um derivado de N-sulfonilpirrol de acordo com esta invenção ou um sal do mesmo, um segundo ingrediente ativo, que é um produto terapêutico padrão conhecido na técnica, em particular agente anticâncer específico alvo ou quimioterápico conhecido na técnica, tal como um daqueles mencionados acima, e opcionalmente um portador, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável.

A presente invenção também refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um primeiro ingrediente ativo, que é pelo menos um composto de acordo com esta invenção, e um segundo ingrediente ativo, que é pelo menos um agente anticâncer conhecido na técnica, tal como por exemplo, um ou mais daqueles menciona-

dos aqui acima, e, opcionalmente,
um portador ou diluente farmacêuticamente aceitável,
para uso separado, seqüencial, simultâneo, coincidente ou cronologicamente
escalonado em terapia, tal como por exemplo, em terapia de doenças res-
ponsivas ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, particularmente
doenças (hiper)proliferativas e/ou distúrbios responsivos à indução de apop-
tose, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças mencionadas aqui,
tipo neoplasia maligna ou benigna, especialmente câncer, particularmente
quaisquer daquelas doenças cancerígenas descrita acima.

10 A presente invenção também refere-se a um produto de combi-
nação compreendendo

a.) pelo menos um composto de acordo com esta invenção for-
mulado com um diluente ou portador farmacêuticamente aceitável, e

b.) pelo menos um agente anticâncer conhecido na técnica, tal
15 como por exemplo, um ou mais daqueles mencionados aqui acima, formula-
do com um diluente ou portador farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também refere-se a um *kit*-de-partes com-
preendendo uma preparação de um primeiro ingrediente ativo, que é um
composto de acordo com esta invenção, e um diluente ou portador farma-
ceuticamente aceitável; uma preparação de um segundo ingrediente ativo,
20 que é um agente anticâncer conhecido na técnica, tal como um daqueles
mencionados acima, e um diluente ou portador farmacêuticamente aceitável;
para uso simultâneo, coincidente, seqüencial, separado ou cronologicamente
escalonado em terapia. Opcionalmente, o referido *kit* compreende instruções
25 para seu uso em terapia, por exemplo, para tratar doenças responsivas ou
sensíveis à inibição de histona desacetilases, tal como por exemplo, neopla-
sia celular ou doenças diferentes de neoplasia celular como indicado acima,
particularmente câncer, tal como por exemplo, quaisquer daquelas doenças
cancerígenas descritas acima.

30 A presente invenção também refere-se a uma preparação com-
binada compreendendo pelo menos um composto de acordo com esta in-
venção e pelo menos um agente anticâncer conhecido na técnica para ad-

ministração simultânea, coincidente, seqüencial ou separada.

Neste contexto, a presente invenção também refere-se a combinações, composições, formulações, preparações ou *kits* de acordo com a presente invenção tendo atividade inibitória de histona desacetilases.

- 5 Também neste contexto, a presente invenção também refere-se a combinações, composições, formulações, preparação ou *kits* de acordo com a presente invenção tendo atividade de indução de apoptose e/ou anti-(hiper)proliferativa.

- Além disso, a presente invenção também refere-se ao uso de
10 uma composição, combinação, formulação, preparação ou *kit* de acordo com esta invenção na fabricação de um produto farmacêutico, tal como por exemplo, um pacote comercial ou um medicamento, para tratamento, prevenção, ou melhora de doenças responsivas ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, particularmente aquelas doenças mencionadas aqui, tal como
15 por exemplo, neoplasia maligna ou benigna, particularmente câncer.

- A presente invenção também refere-se a um pacote comercial compreendendo um ou mais compostos da presente invenção juntamente com instruções para uso simultâneo, seqüencial ou separado com um ou mais agentes anticâncer específicos alvo e/ou quimioterápicos, tais como
20 por exemplo, quaisquer daqueles mencionados aqui.

- A presente invenção também refere-se a um pacote comercial consistindo essencialmente em um ou mais compostos da presente invenção como ingrediente ativo único juntamente com instruções para uso simultâneo, seqüencial ou separado com um ou mais agentes anticâncer específicos
25 cos alvo e/ou quimioterápicos, tais como por exemplo, quaisquer daqueles mencionados aqui.

- A presente invenção também refere-se a um pacote comercial compreendendo um ou mais agentes anticâncer específicos alvo e/ou quimioterápicos, tal como por exemplo, quaisquer daqueles mencionados aqui,
30 juntamente com instruções para uso simultâneo, seqüencial ou separado com um ou mais compostos de acordo com a presente invenção.

Além disso, também um aspecto da presente invenção é um mé-

todo para tratamento de doenças e/ou distúrbios responsivos ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, por exemplo, doenças (hiper)proliferativas e/ou distúrbios responsivos à indução de apoptose, tal como por exemplo, câncer, em terapia de combinação em um paciente compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de uma combinação farmacêutica, composição, formulação, preparação ou *kit* como descrito acima ao referido paciente em necessidade do mesmo.

Um outro aspecto da presente invenção é um método para tratar coterapeuticamente doenças responsivas ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, tal como por exemplo, aquelas doenças como mencionado anteriormente, particularmente câncer, em um paciente em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar separadamente, seqüencialmente, simultaneamente, coincidentemente, fixa ou não fixa uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais dos compostos de acordo com a presente invenção e uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais agentes terapêuticos conhecidos na técnica, em particular agentes anticâncer, tais como aqueles mencionados acima, ao referido paciente.

Em outra adição, a presente invenção refere-se a um método para tratamento, prevenção ou melhora de doenças (hiper)proliferativas e/ou distúrbios responsivos à indução de apoptose, tal como por exemplo, neoplasia maligna ou benigna, por exemplo, câncer, particularmente quaisquer daquelas doenças cancerígenas mencionadas aqui, em um paciente compreendendo administrar separadamente, simultaneamente, coincidentemente, seqüencialmente ou cronologicamente escalonado ao referido paciente em necessidade do mesmo uma quantidade de um primeiro composto ativo, que é um composto de acordo com a presente invenção, e uma quantidade de pelo menos um segundo composto ativo, o referido pelo menos um segundo composto ativo sendo um agente terapêutico padrão, particularmente pelo menos um agente anticâncer conhecido na técnica, tal como por exemplo, um ou mais daqueles agentes anticâncer específicos de alvo e quimio-

rápicos mencionados aqui, no qual as quantidades do primeiro composto ativo e do referido segundo composto ativo resultam em um efeito terapêutico.

Em ainda outra adição, a presente invenção refere-se a um método para tratamento, prevenção ou melhora de doenças (hiper)proliferativas e/ou distúrbios responsivos à indução de apoptose, tal como por exemplo, neoplasia maligna ou benigna, por exemplo, câncer, particularmente quaisquer daquelas doenças cancerígenas mencionadas aqui, em um paciente compreendendo administrar uma combinação de acordo com a presente invenção.

10 As composições farmacêuticas, combinações, preparações, formulações, *kits*, produtos ou pacotes mencionados acima podem também incluir mais do que um dos compostos de acordo com esta invenção e/ou mais do que um dos produtos terapêuticos padrão conhecidos na técnica, em particular agentes anticâncer como mencionado.

15 Além disso, compostos de acordo com a presente invenção podem ser usados no tratamento pré- ou pós-cirúrgico de câncer.

Em outra adição, compostos de acordo com a presente invenção podem ser usados em combinação com terapia de radiação, em particular em sensibilização de pacientes de câncer com respeito à terapia de radiação padrão.

20 A administração dos compostos de acordo com esta invenção, as combinações e composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser realizadas em quaisquer dos modos de administração geralmente aceitos disponíveis na técnica. Exemplos ilustrativos de modos de administração adequados incluem distribuições intravenosa, oral, nasal, parénte-
25 tração adequados incluem distribuições intravenosa, oral, nasal, parénte-
tópica, transdérmica e retal. Distribuições oral e intravenosa são preferidas.

Para o tratamento de dermatoses, os compostos de acordo com a invenção são em particular administrados na forma daquelas composições farmacêuticas que são adequadas para aplicação tópica. Para a rendimento
30 das composições farmacêuticas, os compostos da invenção (= compostos ativos) são preferivelmente misturados com auxiliares farmacêuticos adequados e também processados para fornecer formulações farmacêuticas

adequadas. Formulações farmacêuticas adequadas são, por exemplo, pós, emulsões, suspensões, *sprays*, óleos, ungüentos, ungüentos graxos, cremes, pastas, géis ou soluções.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são preparadas por processos conhecidos por si só. A dosagem dos compostos de acordo com a invenção (= compostos ativos) é realizada na ordem da magnitude costumeira para inibidores de histona desacetilases. Formas de aplicação tópica (tal como ungüentos) para o tratamento de dermatoses desse modo contêm os compostos ativos em uma concentração de, por exemplo, 0,1-99%. A dose costumeira no caso de terapia sistêmica (p.o.) pode ser entre 0,03 e 60 mg/kg por dia, (i. v.) pode ser entre 0,03 e 60 mg/kg/h. Em outra modalidade, a dose costumeira no caso de terapia sistêmica (p.o.) é entre 0,3 e 30 mg/kg por dia, (i. v.) é entre 0,3 e 30 mg/kg/h.

A escolha do regime de dosagem ideal e duração da medicação, particularmente a dose ideal e maneira de administração dos compostos ativos necessária em cada caso podem ser determinadas por uma pessoa versada na técnica com base em seu conhecimento de especialista.

Investigações Biológicas

Isolamento de atividade de HDAC de núcleos de célula HeLa :

A atividade HDAC foi isolada de extratos HeLa nucleares de acordo com um método original descrito por Dignam e outro. (Nucl. Acids Res. 11, pp. 1475, 1983). Em síntese, núcleos isolados de células HeLa (CILLA SA, Seneffe, Bélgica) foram ressuspensos em tampão C (20 mM de HEPES pH 7,9, 25% v:v glicerol, 0,42M de NaCl, 1,5 mM de MgCl₂, 0,2 mM de EDTA, 0,5 mM de PefaBloc e 0,5 mM de DTT) e agitados durante 30 minutos em gelo. Após centrifugação, o sobrenadante foi dialisado contra tampão D (40 mM de Tris HCl pH 7,4, 100 mM de KCl, 0,2 mM de EDTA, 0,5 mM de DTT e 25% v:v glicerol) durante 5 horas a 4°C. Após diálise e centrifugação, o sobrenadante foi armazenado em alíquotas a -80°C e usado para análise de western blot bem como o ensaio enzimático como descrito no seguinte.

Isolamento de rHDAC1

HDAC1 humano fundido com o epítipo flag é estavelmente ex-

presso em células Hek293. Após cultivo de massa em DMEM com suplementos e 2% soro de bezerro fetal, as células são lisadas e flag-HDAC1 purificados por cromatografia de afinidade de M2-agarose como descrito (Sigma Art. No. A-2220). Frações da purificação são analisadas por Western blot, bem como quanto à atividade enzimática como descrito abaixo.

Atividade fluorimétrica de Ensaio HDAC:

O ensaio de atividade de enzima HDAC foi feito como descrito por Wegener e outro. (Chem. & Biol. 10, 61-68, 2003). Em síntese 40 µl de uma diluição de 1:100 (= 0,4 µl) extrato HeLa nuclear (mistura de HDACs classes I e II), 29 µl de tampão de enzima (15 mM de Tris HCl pH 8,1, 0,25 mM de EDTA, 250 mM de NaCl, 10% v:v glicerol) e 1 µl composto teste foram adicionados a uma cavidade de uma placa de microtítulo de 96 cavidades e a reação iniciou por adição de 30 µl de substrato (Ac-NH-GGK(Ac)-AMC; concentração final de 25µM e volume final de 100 µl). Após incubação durante 90 minutos a 30°C, a reação foi terminada pela adição de 25 µl solução de interrupção (50 mM de Tris HCl pH 8, 100 mM de NaCl, 0,5 mg/ml de tripsina e 2 µM de TSA). Após incubação em temperatura ambiente por mais 40 minutos, a fluorescência foi avaliada empregando-se uma registradora de múltiplos rótulos Wallac Victor 1420(Ex 355 nm, Em 460 nm) para quantificação de AMC (7-amino-4-metilcumarina) gerado por clivagem de tripsina do peptídeo desacetilado. Para o cálculo de valores IC₅₀, a fluorescência em cavidades sem composto teste (1% DMSO, controle negativo foi estabelecido com 100% de atividade enzimática e a fluorescência em cavidades com 2 µM de TSA (controle positivo) foi estabelecida a 0% de atividade enzimática. Os valores IC₅₀ correspondentes dos compostos para atividade inibidora de HDAC foram determinados das curvas de efeito de concentração por meio de regressão não-linear.

A atividade inibidora HDAC expressa por valores IC₅₀ para compostos selecionados de acordo com a presente invenção é mostrada na seguinte tabela 1, em que os números dos compostos correspondem aos números dos exemplos.

Tabela 1: Atividade inibidora de HDAC (A atividade de HDAC isolado de extrato nuclear HeLa)

Composto	IC ₅₀ (μM)
1	Os valores IC ₅₀ dos mesmos compostos listados estão na faixa de 0,0036 a 2,74
2	
3	
4	
7	
8	
9 a 28	Os valores IC ₅₀ dos mesmos compostos listados estão na faixa de 0,002 a 40

O ensaio enzimático de HDAC1 é feito com ligeiras modificações com proteína flag-HDAC1 recombinante isolada de lisados de célula HEK293.

- 5 Cerca de 14 ng/cavidade flag-HDAC1 foram incubados com 6 μM Ac-NH-GGK(Ac)-AMC substrato durante 3 horas a 30°C. Terminação de uma reação e todas as outras etapas são feitas como descrito para extratos nucleares de célula HeLa como uma fonte para atividade enzimática de HDAC.

- 10 HDAC1 humano recombinante expresso em células HEK293 é inibido pelos Exemplos 3, 4, 5, 7, 8 a 11, 24, 25, 27 e 28 com um IC₅₀ ≥ 0,95 nM.

Ensaio de hiperacetilação de Histona H3 celular:

- 15 Para avaliar a eficácia celular de um inibidor de histona desacetilase *in vitro*, um ensaio foi estabelecido em placas de 96 cavidades de base transparente preta e otimizado para uso na plataforma "ArrayScan II" Cello-mics para um cálculo quantitativo de acetilação de histona. O protocolo usa um anticorpo de coelho policlonal, especificamente ligando-se à lisina acetilada 23 ou, alternativamente, lisina acetilada 9 + 14 de histona H3 humana em células fixas com uma IgG anticoelho de cabra rotulada por Alexa Fluor
- 20 488 usado para contramanchamento (modificado de Braunger e outro. AACR annual conference 2003, Abstract 4556).

5x10³ Células cervicais de carcinoma HeLa/cavidade (ATCC CCL-2) em 200 μl Meio Eagle modificado da Dulbecco (DMEM) contendo

10% de soro de bezerro fetal são semeadas no dia 1 em placas de visão Pakard e incubadas durante 24 horas sob condições de cultura celular padrão. No dia 2, 1 μ l de composto teste (200x concentração final) é adicionado e a incubação continuada durante mais 24 horas. No dia 3, o meio de cultura é descartado e as células ligadas fixadas durante 15 minutos em temperatura ambiente por adição de 100 μ l de tampão de fixação (3,7% v:v formaldeído em salina tamponada por fosfato/PBS). Após descartar o tampão de fixação e uma lavagem com solução de bloqueio (1% de BSA, 0,3% de Tween 20 em PBS), células são permeabilizadas em temperatura ambiente por adição de 100 μ l/cavidade de tampão de permeabilização (30,8 mM de NaCl, 0,54 mM Na_2HPO_4 , 0,31 mM de KH_2PO_4 , 0,1% v:v Triton X-100) durante 15 minutos em temperatura ambiente. Após descartar o tampão de permeabilização e lavar duas vezes com 100 μ l/cavidade solução de bloqueio em temperatura ambiente, o 1º anticorpo (anticorpo H3 de histona anti-K23, Cell Signaling No. 9674 ou, alternativamente, anticorpo H3 de histona anti-K9+14, Calbiochem No. 382158) em solução de bloqueio (50 μ l/cavidade) é adicionado. Após incubação durante uma hora em temperatura ambiente, as cavidades são lavadas duas vezes em temperatura ambiente com 100 μ l/ cavidade solução de bloqueio antes da adição do 2º anticorpo (Alexa Fluor 488 antiovelho de cabra; MoBiTec No. A-11008) em solução de bloqueio (50 μ l/cavidade). Após outra incubação durante uma hora em temperatura ambiente, as cavidades são lavadas duas vezes com 100 μ l/ cavidade solução de bloqueio em temperatura ambiente. Finalmente, 100 μ l/cavidade PBS são adicionados e análise de imagem realizada na plataforma "ArrayScan II" Cellomics. Para determinação de EC_{50} , a percentagem de células positivas mostrando fluorescência nuclear é determinada e o cálculo de EC_{50} feito de curvas de efeito de concentração por meio de regressão não-linear. Para calibração, um controle positivo (inibidores de referência de HDAC tipo SAHA ou NVP LBH-589) e um negativo foram incluídos.

A potência celular de hiperacetilação de histona expressa por valores EC_{50} para compostos selecionados de acordo com a presente invenção é mostrada na seguinte tabela 2, em que os números dos compostos

correspondem aos números dos exemplos.

Tabela 2: Indução de histona H3 hiperacetilação em células cervicais de carcinoma HeLa

Composto	EC ₅₀ (μM)
1 2 3 4 7 8 9, 10 e 27	Os valores EC ₅₀ dos mesmos compostos listados estão na faixa de 2,15 a 51,3
3, 9, 10 e 24	
	Os valores EC ₅₀ dos mesmos compostos listados estão na faixa de 0,08 a 16

Ensaio de citotoxicidade celular:

- 5 A atividade antiproliferativa dos compostos inibidores de histona desacetilase como descrito aqui, foi avaliada empregando-se as seguintes linhagens celulares: HeLa e HeLa-KB (carcinoma cervical), H460 (câncer de pulmão de célula não-pequena), A549 (câncer de pulmão de célula não-pequena), MCF7 (carcinoma de mama), MCF10A (epitelial de mama não-tumorigênica, normal), MDA-MB468 (carcinoma de mama), MDA-MB435
- 10 (carcinoma de mama), MDA-MB231 (carcinoma de mama), SKBR-3 (carcinoma de mama), SKOV-3 (carcinoma ovariano), A-2780 (carcinoma ovariano), RKO (carcinoma de cólon), HCT-15 (carcinoma de cólon), HCT-116 (carcinoma de cólon), PC3 (carcinoma de próstata), BPH1 (hiperplasia de
- 15 próstata benigna), AsPC1 (carcinoma pancreático), Cal27 (carcinoma da língua), A-431 (carcinoma da vulva), Hec1A (carcinoma endometrial), Saos-2 (osteossarcoma), U87MG (glioblastoma), WM266-4 (melanoma), K562 (carcinoma mielóide crônico), EOL1 (leucemia mielóide hipereosinofílica aguda), CCRF-CEM e CCRF-CEM VCR1000 (leucemia linfoblástica aguda sensível
- 20 e resistente à Vincristina). Para quantificação de proliferação celular/células vivas, o ensaio de viabilidade celular Alamar Blue (Resazurina) foi aplicado (O'Brien e outro. Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000). Neste ensaio, a Re-

sazurina é reduzida para a resorufina fluorescente por atividade de desidrogenase celular, correlacionando-se com células proliferantes, viáveis. Os exemplos foram dissolvidos como soluções de 20 mM em dimetilsulfóxido (DMSO) e subsequente diluídos em etapas semilogarítmicos. As linhagens celulares foram semeadas em densidade respectiva em placas de base plana de 96 cavidades em um volume de 200 µl por cavidade. 24 horas após semear 1 µl cada das diluições de composto foram adicionados em cada cavidade da placa de 96 cavidades. Cada diluição de composto foi testada como quadruplicatas. Cavidades contendo células de controle não tratadas foram carregadas com 200 µl de meio DMEM contendo 0,5% v:v DMSO. As células foram em seguida incubadas com as substâncias durante 72 horas a 37°C em uma atmosfera umidificada contendo 5% dióxido de carbono. Para determinar a viabilidade das células, 20 µl de uma solução de Resazurina (Sigma; 90mg/l) foram adicionados. Após 4 horas de incubação a 37°C a fluorescência foi avaliada em uma extinção de 544 nm e uma emissão de 590 nm. Para o cálculo da viabilidade celular o valor de emissão de células não tratadas foi estabelecido como 100% de viabilidade e as taxas de emissão de células tratadas foram estabelecidas em relação aos valores de células não tratadas. As viabilidades foram expressas como % de valores. Os valores IC₅₀ correspondentes dos compostos para atividade citotóxica são determinados a partir das curvas de efeito de concentração por meio de regressão não-linear.

Para experimentos de combinação, exemplos 3, 9, 10 e 24 em torno da concentração de IC₅₀ (como determinada a partir do ensaio Alamar Blue) foram testados em combinação com os respectivos agentes anticâncer Taxol, Docetaxel, 5-Fu, Irinotecan, Doxorubicina, Carboplatina, Cisplatina, Gencitabina, Mafosfamida e experiência em concentrações variáveis. A concentração de exemplos usados nestas experiências de combinação foram como segue: 0,4 µM (ex. 3), 2,5 µM (ex. 9), 2,3 µM (ex. 10) e 0,25 µM (ex. 24). Câncer de pulmão de célula não-pequena A549, Câncer de mama MDA-MB468 e linhagens de célula de câncer colorretal HCT-166 foram pré-tratadas com os exemplos durante 4 horas antes adicionando os agentes

quimioterápicos ou experiência e outra incubação durante 72 horas totais. Os valores IC_{50} destas combinações foram determinados de curvas de efeito de concentração e comparados aos valores IC_{50} de célula tratada com o agente anticâncer apenas.

- 5 Para determinação de cell-cycle dependent citotoxicidade, the RKO exop21 cell system foi aplicado (Schmidt e outro. *Oncogene* 19: 2423-2429, 2000). Em síntese, células RKO com/sem expressão de $p21^{waf1}$ (2×10^4 células/cavidade induzidas, 6×10^3 células/cavidade não induzidas) foram tratadas com os exemplos durante 72 horas e atividade metabólica quantifi-
- 10 cada como descrito anteriormente. A expressão de $p21^{waf1}$ foi induzida por tratamento com Pronasterone A, causando a completa interrupção da proliferação de células RKO nas fases G1 e G2 do ciclo de divisão celular.

- 15 A potência anti-proliferativa/citotóxica expressa por valores IC_{50} para compostos selecionados de acordo com a presente invenção é mostrada na seguinte tabela 3, em que os números dos compostos correspondem aos números dos exemplos.

Tabela 3: Citotoxicidade em células cervicais de carcinoma de HeLa

Composto	IC_{50} (μM)
1	Os valores IC_{50} dos mesmos compostos listados estão na faixa de 0,8 a 21,6
2	
3	
4	
7	
8	
9 a 28	Os valores IC_{50} dos mesmos compostos listados estão na faixa de 0,07 a 5

- 20 A atividade antiproliferativa de exemplos 3, 9, 10 e 24 é avaliada empregando-se uma ampla seleção de linhagens celulares não-malignas e linhagens de célula de câncer malignas totalmente transformadas. Valores Médios IC_{50} são 0,85 μM para o exemplo 3, 3,7 μM para o exemplo 9, 4,6 μM para o exemplo 10, e 0,57 μM para o exemplo 24,

Cada dos exemplos 3, 9, 10 e 24 é combinado em torno de sua

- concentração IC_{50} com um agente anticâncer selecionado do grupo consistindo em agentes anticâncer específicos alvo e quimioterápicos estabelecidos, tal como, em uma modalidade, com um agente antimitótico/inibidor de tubulina tal como por exemplo, um taxano tipo Taxol e Docetaxel, em uma
- 5 outra modalidade, com um antagonista de pirimidina tal como por exemplo, 5-FU e Gencitabina, em uma outra modalidade, com um inibidor de topoisomerase 1 ou 2 tal como por exemplo, camptotecina ou um análogo de camptotecina (como o Irinotecan) ou uma antraciclina (como a Doxorubicina), em uma outra modalidade, com um agente de alquilação/carbamilação tal como
- 10 por exemplo, Mafosfamida, em uma outra modalidade, com um derivado de platina tal como por exemplo, Carboplatina e Cisplatina) ou, em uma outra modalidade, com um agonista de receptor de morte tipo o receptor de morte DR4/experiência de ligando 5, empregando-se o modelo de carcinoma mamário MDA-MB468, o carcinoma colorretal modelo HCT116 e o câncer de
- 15 pulmão de célula não-pequena modelo A549. Para todos os agentes quimioterápicos mencionados acima efeitos aditivos são observados (nenhum efeito significativo da combinação sobre a IC_{50} do agente quimioterápico), enquanto o sinergismo é altamente provável com a experiência no modelo de linhagem de célula A549.
- 20 Empregando-se a proliferação e carcinoma de células de cólon RKO interrompidas com a expressão de $p21^{waf1}$ condicional como descrito acima, o modo de ação independente da proliferação de exemplos 3, 9, 10 e 24 é mostrado (veja a Tabela 4). Células de tumor adormecidas, não-proliferantes, bem como proliferantes são atingidas pelos exemplos como
- 25 aqui descrito.

Tabela 4: Citotoxicidade independente do ciclo celular

Composto	IC ₅₀ de proliferação de RKO IC ₅₀ (μM)	RKO interrompidas (p21 ^{waf1} expresso) IC ₅₀ (μM)
3, 9, 10 e 24	Os valores IC ₅₀ dos mesmos compostos listados estão na faixa de 0,15 a 5,1	Os valores IC ₅₀ dos mesmos compostos listados estão na faixa de 0,45 a 15

Ensaio de diferenciação celular de câncer de mama

Para quantificação de câncer de mama MDA-MB468 diferenciação celular (descrita por Munster e outro. Canc. Res. 61(23), pp8492, 2001),

5 1x células E6 foram semeadas em 10 cm pratos de cultura celular e, após o cultivo durante 24 horas, tratadas com HDI durante mais 24 horas. Finalmente, as células foram coletadas por tripsinação, lavadas duas vezes com PBS e ressuspensas em 1 ml de solução de manchamento (5 μg/ml Nile Red em PBS). Após incubação durante pelo menos 5 minutos em temperatura ambiente,

10 as células foram analisadas por citometria em um dispositivo FACS Calibur (Ex 488 nm, Em. a 530 nm/FL-1 e > 630 nm/FL-3). A partir dos histogramas respectivos à percentagem de células com fluorescência a 650 nm (fosfolipídeos) e 530 nm + 650 nm (lipídeos fosfo- e neutros) foi calculada. Para análise microscópica, células MDA-MB468 foram cultivadas em lâmi-

15 nas de câmara de duas cavidades, tratadas com composto teste durante 24 horas, fixadas com 1,5% em vol de glutaraldeído/PBS e finalmente tratada com solução de manchamento. Após lavagem com PBS, as células foram analisadas por microscopia de fluorescência.

As células MDA-MB468 são tratadas com os exemplos 3, 9, 10 e

20 24 nas concentrações de IC₅₀ e 2x IC₅₀ respectivas (como determinado em ensaios de citotoxicidade) durante 24 horas antes da análise de conteúdo de fosfolipídeo/lipídeo neutro por manchamento de Nile Red e citometria de fluxo. A percentagem de células diferenciadas com células neutras e fosfolipídeos, bem como não diferenciadas com fosfolipídeos apenas é resumida na

25 Tabela 5.

Tabela 5: Indução de diferenciação celular de câncer de mama MDA-MB468

Composto	Concentração (µM)	Neutras & fosfolipídeos (%)	Fosfolipídeos (%)
	controle	4,5	92,6
10	2	55,5	41,6
	5	70,2	25,2
9	3	71,2	25,3
	6	64,6	27,9
3	0,6	34,6	62,6
	1,2	51,2	45,7
24	0,8	67,3	27,9
	1,6	63,6	30,7

Indução de apoptose

A indução de apoptose foi avaliada empregando-se o ELISA de detecção de morte celular (Art. No. 1774425, Roche Biochemicals, Mannheim, Germany). Células A549 NSCLC foram semeadas em placas de base plana de 96 cavidades em uma densidade de 3×10^4 de células E3/cavidade em um volume total de 200 µl/cavidade. 24 horas após a semeadura, 1 µl de cada das diluições de composto em DMEM foi adicionado em um volume total de 200 µl em cada cavidade. Cada diluição de composto foi testada pelo menos como triplicatas. Cavidades contendo células de controle não tratadas foram carregadas com 200 µl de DMEM contendo 0,5% em vol de DMSO. As células foram incubadas com composto teste durante 48 horas a 37°C em uma atmosfera umidificada contendo 5% dióxido de carbono. Como um controle positivo para a indução de apoptose, as células foram tratadas com 50 µM de Cisplatina (Gry Pharmaceuticals, Kirchzarten, Germany). O meio foi em seguida removido e as células lisadas em 200 µl de tampão de lise. Após centrifugação como descrito pelo fabricante, 10 µl de lisado celular foram processados como descrito no protocolo. O grau de apoptose foi calculado como segue: A absorvência a 405 nm obtidos com lisados de células tratadas com 50 µM de Cisplatina é estabelecido como 100 cpu (unidades de cisplatina), enquanto uma absorvência a 405 nm de 0,0 é

estabelecido como 0,0 cpu. O grau de apoptose é expresso como cpu em relação ao valor de 100 cpu atingido com os lisados obtidos de células tratadas com 50 μ M de cisplatina.

- 5 A indução de apoptose representativa de valores de potência (expressa por valores cpu) para compostos de acordo com a presente invenção segue a partir da seguinte Tabela 6, em que os números dos compostos correspondem aos números dos exemplos.

Tabela 6: Indução de apoptose

Composto	cpu @ 10 μ M
3, 9, 10 e 24	Os valores cpu dos mesmos compostos listados estão na faixa de 248 a 380

REIVINDICAÇÕES

1. Sal de um composto selecionado de

- (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida,
(E)-N-hidróxi-3-(1-[4-((2-(1H-indol-2-il)-etil)-metil-amino)-metil]-
5 benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
(E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-
acrilamida e
(E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
com um ácido selecionado do grupo consistindo em
- 10 ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético,
ácido cítrico, ácido D-glucônico, ácido benzóico, ácido 2-(4-
hidroxibenzoil)benzóico, ácido butírico, ácido sulfossalicílico, ácido maléico,
ácido láurico, ácido málico tal como ácido (-)-L-málico ou ácido (+)-D-málico,
ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico tal como ácido
15 (+)-L-tartárico ou ácido (-)-D-tartárico ou ácido meso-tartárico, ácido embôni-
co, ácido esteárico, ácido toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido
3-hidróxi-2-naftóico,
ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benzenossulfônico,
ácido 4-acetamido-benzóico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-
20 sulfônico, ácido caprílico (ácido octanóico), ácido dodecilsulfônico, ácido e-
tano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico,
ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoeptônico, áci-
do D-glucurônico, ácido glutâmico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido hipúrico, áci-
do lático tal como ácido D-lático ou ácido L-lático, ácido malônico, ácido
25 mandélico tal como ácido (+)-mandélico ou ácido (-)-mandélico, ácido nafta-
leno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido nicotínico, ácido
palmítico, ácido piroglutâmico tal como ácido L-piroglutâmico, ácido iodídri-
co, ácido ciclâmico, ácido tiociânico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido glicero-
fosfórico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico,
30 ácido glicólico, ácido oléico, ácido glutárico, ácido cinâmico, ácido caprônico,
ácido isobutírico, ácido propiônico, ácido cáprico, ácido undecilênico e ácido
orótico,

ou

com uma base selecionada do grupo consistindo em um sal de sódio, um sal de guanidínio, um sal de lítio, um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de potássio, um sal férrico, um sal de amônio e um
 5 sal de trietilamônio;
 ou um hidrato do mesmo.

2. Composto como definido na reivindicação 1, que é um sal de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em
 10 ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido metanossulfônico,
 ácido L-ascórbico, ácido L-aspartico, ácido etanossulfônico, ácido glutâmico, ácido láctico tal como ácido D-lático ou ácido L-lático, ácido malônico, ácido
 15 ciclâmico, ácido salicílico, ácido caprônico, ácido glutárico, ácido palmítico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido naftaleno-2-sulfônico,

ou

com uma base selecionada do grupo consistindo em
 20 um sal de sódio, um sal de guanidínio, um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de amônio e um sal de trietilamônio;
 ou um hidrato do mesmo.

3. Composto como definido na reivindicação 1, que é um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-
 25 3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido toluenossulfônico e ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

4. Composto como definido na reivindicação 1, que é um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-
 30 3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido benzenossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido glutâmico,

ácido malônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido salicílico, ácido caprônico, ácido glutárico e ácido palmítico, ou um hidrato do mesmo.

5 5. Composto como definido na reivindicação 1, que é um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido fosfórico, ácido maléico, ácido oxálico, ácido malônico e ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

10 6. Composto como definido na reivindicação 1, que é um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico e ácido palmítico, ou um hidrato do mesmo.

15 7. Composto como definido na reivindicação 1, que é um sal de adição de ácido de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida com ácido metanossulfônico, ou um hidrato do mesmo.

20 8. Composto como definido na reivindicação 1, que é mesilato de (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida.

25 9. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é um sal de adição de ácido de (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida com qualquer ácido selecionado do grupo consistindo em ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido naftaleno-2-sulfônico, ou um hidrato do mesmo.

10. Composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 9, para uso no tratamento de doenças.

30 11. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 a 9, juntamente com diluentes, excipientes e/ou portadores farmacêuticos costumeiros.

12. Forma de dosagem farmacêutica sólida compreendendo um

composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 a 9.

13. Uso de um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 a 9 para a fabricação de composições farmacêuticas para tratamento, prevenção ou melhora de neoplasia maligna ou benigna, tal como
5 por exemplo, câncer.

14. Método para tratamento, prevenção ou melhora de doenças hiperproliferativas de comportamento benigno ou maligno e/ou distúrbios responsivos à indução de apoptose, tal como, por exemplo, neoplasia maligna ou benigna, por exemplo, câncer, em um paciente compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz e tolerável de um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 a 9.
10

15. Método para tratamento de doenças responsivas ou sensíveis à inibição da atividade de histona desacetilase em um paciente compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 ou 9.
15

16. Combinação compreendendo
um primeiro ingrediente ativo, que é pelo menos um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 a 9, e
20 um segundo ingrediente ativo, que é pelo menos um agente anticâncer selecionado do grupo consistindo em agentes anticâncer quimioterápicos e agentes anticâncer específicos alvo,
para uso separado, seqüencial, simultâneo, coincidente ou cronologicamente escalonado em terapia, tal como por exemplo, em terapia de neoplasia maligna ou benigna, por exemplo, câncer.
25

17. Método para tratamento, prevenção ou melhora de doenças hiperproliferativas e/ou distúrbios responsivos à indução de apoptose, tal como, por exemplo, neoplasia maligna ou benigna, por exemplo, câncer, em um paciente compreendendo administrar separadamente, simultaneamente, coincidentemente, seqüencialmente ou cronologicamente escalonada ao
30 referido paciente em necessidade do mesmo uma quantidade de um primeiro composto ativo, que é um composto de acordo com quaisquer das reivin-

dicações 1 a 9, e uma quantidade de pelo menos um segundo composto ativo, o referido segundo composto ativo sendo um agente anticâncer selecionado do grupo consistindo em agentes anticâncer quimioterápicos e agentes anticâncer específicos alvo, em que as quantidades do primeiro
 5 composto ativo e o referido segundo composto ativo resultam em um efeito terapêutico.

18. Combinação ou método como definido na reivindicação 16 ou 17, em que os referidos agentes anticâncer quimioterápicos são selecionados de (i) agentes de alquilação/carbamilação incluindo Ciclofosfamida,
 10 Ifosfamida, Tiotepa, Melfalan e cloroetilnitrosouréia; (ii) derivados de platina incluindo cis-platina, oxaliplatina, satraplatina e carboplatina; (iii) inibidores de tubulina/agentes antimitóticos incluindo alcalóides de vinca, tal como por exemplo, vincristina, vinblastina ou vinorelbina, taxanos, tal como por exemplo, Paclitaxel, Docetaxel e análogos, bem como formulações e conjugados
 15 dos mesmos, e epotilonas, tal como por exemplo, Epotilona B, Azaepotilona ou ZK-EPO; (iv) inibidores de topoisomerase incluindo antraciclinas, tais como por exemplo, doxorubicina, epipodofilotoxinas, tais como por exemplo, etoposida, e camptotecina e análogos de camptotecina, tais como por exemplo, Irinotecan ou Topotecan; (v) antagonistas de pirimidina incluindo 5-
 20 fluorouracila, Capecitabina, Arabinosilcitosina/Citarabin e Gencitabina; (vi) antagonistas de purina incluindo 6-mercaptopurina, 6-tioguanina e fludarabina; e (vii) antagonistas de ácido fólico incluindo metotrexato e pemetrexado.

19. Combinação ou método de acordo com a reivindicação 16, 17 ou 18, em que os referidos agentes anticâncer específicos alvo são selecionados de (i) inibidores de cinase incluindo Imatinib, ZD-1839/Gefitinib,
 25 BAY43-9006/Sorafenib, SU11248/Sunitinib, OSI-774/Erlotinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, Vandetanib e Pazopanib; (ii) inibidores de proteassoma incluindo PS-341/Bortezomib; (iii) inibidores de histona desacetilase incluindo SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipeptídeo/FK228, NVP-LBH589, NVP-LAQ824, Ácido Valpróico (VPA) e butiratos; (iv) inibidores de
 30 proteína de choque térmico 90 incluindo 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG); (v) agentes de alveijamento vasculares (VAT) incluindo fosfato de

combretastatin A4 e AVE8062/AC7700, e fármacos antiangiogênicos incluindo anticorpos de VEGF, tais como por exemplo, Bevacizumab, e inibidores de tirosina cinase KDR, tal como por exemplo, PTK787/ZK222584 (Vatalanib), Vandetanib ou Pazopanib; (vi) anticorpos monoclonais incluindo Trastuzumab, Rituximab, Alemtuzumab, Tositumomab, Cetuximab, Bevacizumab e Panitumumab bem como mutantes e conjugados de anticorpos monoclonais, tais como por exemplo, Gemtuzumab ozogamicina ou lbritumomab tiuxetan, e fragmentos de anticorpo; (vii) produtos terapêuticos com base em oligonucleotídeo incluindo G-3139/Oblimersen; (viii) receptor tipo Toll/agonistas de TLR 9 incluindo Promune[□], agonistas de TLR 7 tipo Imiquimod e Isatoribina e análogos dos mesmos, ou agonistas de TLR 7/8 incluindo Resiquimod bem como RNA imunoestimulatório como agonista de TLR 7/8; (ix) inibidores de protease (x) produtos terapêuticos hormonais incluindo antiestrogênios, tal como por exemplo, Tamoxifen ou raloxifeno, antiandrogênios, tais como por exemplo, Flutamida ou Casodex, Análogos de LHRH, tal como por exemplo, Luprolida, Goserelina ou Triptorelin, e inibidores de aromatase; bleomicina; retinóides incluindo ácido retinóico totalmente trans (ATRA); inibidores de DNA metiltransferase incluindo o derivado de 2-desoxicitidina Decitabina e 5-Azaciditina; alanosina; citocinas incluindo interleucina-2; interferons incluindo interferon $\alpha 2$ e interferon- γ ; e agonistas de receptor de morte incluindo TRAIL, anticorpos agonísticos de DR4/5, agonistas de FasL e TNF-R, tais como por exemplo, agonistas de receptor TRAIL tipo mapatumumab ou lexatumumab.

20. Combinação ou método de acordo com a reivindicação 16, 17 ou 18, em que os referidos agentes anticâncer específicos alvo são selecionados de agonistas de receptor de morte incluindo TRAIL, anticorpos agonísticos de DR4/5, agonistas de FasL e TNF-R, tais como por exemplo, agonistas de receptor TRAIL tipo mapatumumab ou lexatumumab.

21. Uso, método ou combinação de acordo com quaisquer das reivindicações 13, 14, 16 e 17, em que o referido câncer é selecionado do grupo consistindo em câncer da mama, bexiga, osso, cérebro, sistema nervoso central e periférico, cólon, glândulas endócrinas, esôfago, endométrio,

células germinativas, cabeça e pescoço, rim, fígado, pulmão, laringe e hipofaringe, mesotelioma, sarcoma, ovário, pâncreas, próstata, reto, renal, intestino delgado, tecido mole, testículos, estômago, pele, ureter, vagina e vulva; cânceres herdados, retinoblastoma e tumor de Wilms;

- 5 leucemia, linfoma, doença de não Hodgkins, leucemia mielóide aguda e crônica, leucemia linfoblástica aguda, doença de Hodgkins, mieloma múltiplo e linfoma de célula T;
- síndrome mielodisplásica, neoplasia de célula plasmática, síndromes paraneoplásicas, cânceres de sítio primário desconhecido e malignidades relacionadas à AIDS.
- 10

R-0617/62-2

RESUMO

Patente de Invenção: "SULFONILPIRRÓIS COMO INIBIDORES DE HDAC'S".

- 5 A presente invenção refere-se a compostos de uma certa fórmula I, em que R1, R2, R3, R4, R5, R6 e R7 têm os significados indicados na descrição, bem como os sais dos mesmos são novos inibidores de HDAC eficazes.