

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

(21) **PI 0712667-0 A2**

(22) Data de Depósito: 27/06/2007
(43) Data da Publicação: 04/09/2012
(RPI 2174)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 207/34
C07D 401/10
C07D 403/10
C07D 405/10
C07D 409/10
A61K 31/402
A61P 25/00

(54) **Título:** DERIVADOS DO PIRROL E SEUS
MÉTODOS DE USO

(30) **Prioridade Unionista:** 27/06/2006 US 60/816.813

(73) **Titular(es):** Abbott Laboratories

(72) **Inventor(es):** Christopher L. Lynch, Earl J. Gubbins, Gregory
A. Gfesser, Jinhe Li, John Malysz, Murali Gopalakrishnan, Rachid El
Kouhen, Ramin Faghieh, Sujatha Gopalakrishnan

(74) **Procurador(es):** Alexandre Ferreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007072228 de
27/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/002974de
03/01/2008

(57) **Resumo:** "DERIVADOS DE PIRROL E SEUS MÉTODOS DE
USO".

A invenção se refere a uma série de derivados de pirrol substituídos,
composições compreendendo os mesmos e métodos de tratamento de
condições e distúrbios usando tais compostos e composições.

“DERIVADOS DE PIRROL E SEUS MÉTODOS DE USO”

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo técnico

5 A invenção se refere a derivados do pirrol, composições compreendendo tais compostos e métodos de tratamento das condições e distúrbios usando tais compostos e composições.

Descrição da Tecnologia Relacionada

10 Receptores da acetilcolina nicotínicos (nAChRs) são receptores neurotransmissores que são amplamente distribuídos por todo o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP) e é amplamente entendido que eles desempenham um papel importante na função regulatória do SNC. Primariamente, nAChRs desempenham uma parte significativa da regulação da liberação de muitos neurotransmissores, por exemplo, acetilcolina (ACh), norepinefrina, dopamina, serotonina e GABA, dentre outros. Conseqüentemente, nAChRs medeiam uma ampla faixa de efeitos fisiológicos.

15 Doze subunidades protéicas dos receptores nicotínicos neuronais foram reportados até hoje (Paterson, D. e Nordberg, A.: Neuronal nicotinic receptors in the human brain. Prog. Neurobiol. 2000; 61: 75-111. Hogg, R.C., Raggenbass, M. e Bertrand, D.: Nicotinic acetylcholine receptors: From structure to brain function, Rev. Physiol., Biochem Pharmacol. 2003; 147: 1-46). Essas subunidades são identificadas como $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$,
20 $\alpha 10$; $\beta 2$, $\beta 3$ e $\beta 4$. Dessas subunidades, nove subunidades, de $\alpha 2$ até $\alpha 7$ e de $\beta 2$ até $\beta 4$, existem proeminentemente no cérebro de mamíferos. Vários complexos nAChR funcionalmente distintos também existem, por exemplo, cinco subunidades $\alpha 7$ podem formar um receptor como um pentâmero funcional homomérico ou combinações de diferentes subunidades podem se complexar juntas como no caso dos receptores $\alpha 4\beta 2$ e $\alpha 3\beta 4$. No
25 cérebro de mamífero, os nAChRs $\alpha 4\beta 2$ e $\alpha 7$ são proeminentemente encontrados.

O papel do nAChR na sinalização neuronal no SNC também foi ativamente investigado (Couturier, S., Bertrand, D., Matter, J.M., Hernandez, M.C., Bertrand, S., Millar, N., Valera, S., Barkas, T., Ballivet, M. A. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit (alpha 7) is developmentally regulated and forms a homo-oligomeric channel blocked by
30 alpha-BTX. Neuron 1990; 5: 847-56). Os nAChRs $\alpha 7$ foram demonstrados como reguladores da excitabilidade interneuronal, moduladores da liberação dos neurotransmissores excitatórios e inibitórios e que levam a efeitos neuroprotetores em modelos experimentais *in vitro* de danos celulares (Alkondon, M., Albuquerque, E.X. The nicotinic acetylcholine receptor subtypes and their function in the hippocampus and cerebral
35 cortex. Prog. Brain Res. 2004;145: 109-20). Também estudos suportam que os nAChRs $\alpha 7$ estão envolvidos em várias funções cognitivas, incluindo memória, atenção e na

esquizofrenia (Keller, J.J., Keller, A.B., Bowers, B.J., Wehner, J.M. Performance of alpha7 nicotinic receptor null mutants is impaired in appetitive learning measured in a signaled nose poke task. *Behav. Brain Res.* 2005; 162:143-52). Estudos biofísicos demonstraram que as subunidades $\alpha 7$, quando expressas em sistemas de expressão heterólogos, ativam e
 5 dessensibilizam rapidamente e, além disso, exibem uma permeabilidade ao cálcio relativamente superior em comparação com outras combinações de nAChR (Dajas-Bailador, F., Wonnacott, S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004;25:317-24).

Como tais, moduladores ou ativadores, a atividade dos nAChRs $\alpha 7$ demonstram
 10 um potencial promissor para prevenir ou tratar uma variedade de doenças com uma patologia subjacente que envolva a função cognitiva incluindo, por exemplo, aspectos do aprendizado, memória e atenção, assim como esquizofrenia e neurodegeneração, tal como na doença de Alzheimer e outras demências (revisto em Gotti, C., Riganti, L., Vailati, S., Clementi, F. Brain neuronal nicotinic receptors as new targets for drug discovery. *Curr.*
 15 *Pharm. Des.* 2006;12: 407-28). Mais particularmente, os nAChRs $\alpha 7$ foram ligados às condições e distúrbios relacionados com o distúrbio do déficit de atenção (ADD), distúrbio de hiperatividade do déficit de atenção (ADHD), doença de Alzheimer (AD), redução da capacidade cognitiva branda (MCI), demência senil, demência associada com corpos de Lewi, demência associada com síndrome de Down, demência devido à AIDS, doença de
 20 Pick assim como déficits cognitivos associados com esquizofrenia, dentre outras atividades sistêmicas (por exemplo, Martin, L.F., Kem, W.R., Freedman, R. Alpha-7 nicotinic receptor agonists: Potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology* (Berl). 2004; 174: 54-64). Os nAChRs $\alpha 7$ também foram reportados como redutores da progressão da doença na doença de Alzheimer (D'Andrea, M.R., Nagele, R.G. Targeting the
 25 alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor to reduce amyloid accumulation in Alzheimer's disease pyramidal neurons. *Curr. Pharm. Des.* 2006;12: 677-84). Adicionalmente, estudos recentes indicam que nAChRs $\alpha 7$ estão envolvidos na função celular não-neuronal, a qual suporta que os compostos alvejando nAChRs $\alpha 7$ são úteis para tratar ou prevenir inflamação e dor inflamatória, choque séptico, cura de feridas, inibição do crescimento
 30 tumoral, angiogênese e distúrbios de pele da mesma forma (Ulloa, L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005;4: 673-84; Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C.A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J.H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C.J., Tracey, K.J. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421: 384-8).

35 Um composto bem conhecido, nicotina, é conhecido por proporcionar atenção aumentada e desempenho cognitivo, ansiedade reduzida, fechamento sensorial

intensificado e analgesia e efeitos neuroprotetores quando administrado. Tais efeitos são mediados pelo efeito não-seletivo da nicotina numa variedade de subtipos de receptores nicotínicos. Entretanto, a nicotina também produz consequências adversas, tais como problemas cardiovasculares e gastrointestinais. Concordantemente, existe uma necessidade de identificar compostos seletivos a subtipos que abarquem os efeitos benéficos da nicotina, ou de um ligante nAChR, enquanto elimina ou diminui os efeitos adversos.

Exemplos de ligantes nAChR reportados são os agonistas nAChR $\alpha 7$, tal como PNU-282987 (Hajos, M., Hurst, R.S., Hoffmann, W.E., Krause, M., Wall, T.M., Higdon, N.R., Groppi, V.E. The selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide hydrochloride] enhances GABAergic synaptic activity in brain slices and restores auditory gating deficits in anesthetized rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005; 312: 1213-22). Outro composto é SSR180711A (Pichat, P., Bergins, O.E., Terranova, J., Santucci, V., Gueudet, C., Francon, D., Voltz, C., Steinberg, R., Griebel, G., Scatton, B., Avenet, P., Oury-Donat, F., Soubri, P. (2004) SSR180711A, a novel selective $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist III effects in models predictive of therapeutic activity on cognitive symptoms of schizophrenia. Society for Neuroscience Abstract number 583.3). Ainda outro composto, AR-R17779 (Van Kampen, M., Selbach, K., Schneider, R., Schiegel, E., Boess, F., Schreiber, R. AR-R 17779 improves social recognition in rats by activation of nicotinic $\alpha 7$ receptors. Psychopharmacology (Berl) 2004; 172: 375-83), tem sido reportado por melhorar o desempenho em ratos no reconhecimento social, desempenho *water maze* ou modelos de fuga inibitórios de domínios cognitivos. AR-R17779 também facilita de um modo reportado a indução da potenciação de longa duração do hipocampo (LTP), um modelo celular proposto para aprendizado e memória em ratos (Hunter, B.E., de Fiebre, C.M., Papke, R.L., Kem, W.R., Meyer, E.M. A novel nicotinic agonist facilitates induction of long-term potentiation in the rat hippocampus. Neurosci. Lett. 1994; 168:130-134).

Apesar dos efeitos benéficos dos ligantes de nAChR, ainda permanece incerto se o tratamento crônico com agonistas afetando nAChRs pode proporcionar o benefício subótimo devido à ativação sustentada e dessensibilização do nAChR. Ao contrário dos agonistas, a administração de um modulador alostérico positivo nicotínico pode reforçar a transmissão colinérgica endógena sem estimular diretamente o receptor alvo (Albuquerque, E.X., Santos, M.D., Alkondon, M., Pereira, E.F., Maelicke, A. Modulation of nicotinic receptor activity in the central nervous system: A novel approach to the treatment of Alzheimer disease. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2001; 15 Suppl 1: S19-25). Concordantemente, será benéfico alvejar a função nAChR pela intensificação dos efeitos do neurotransmissor endógeno acetilcolina através de moduladores alostéricos positivos que possam reforçar a neurotransmissão colinérgica endógena (ACh) sem ativar diretamente nAChRs $\alpha 7$, como agonistas. De fato,

os moduladores alostéricos para intensificar a atividade do canal provaram ser clinicamente bem sucedidos para os receptores GABA_A onde benzodiazepinas, barbituratos e neuroesteróides se comportam como moduladores positivos alostéricos agindo em sítios distintos (Hevers, W., Luddens, H.: The diversity of GABA_A receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABA_A channel subtypes. Mol. Neurobiol. 1998; 18: 35-86).

Até hoje, somente alguns moduladores alostéricos nAChR são conhecidos incluindo: 5-hidroxiindol (5-HI), ivermectina, galantamina, albumina de soro bovino e SLURP-1, um peptídeo derivado da acetilcolinesterase (AChE). Recentemente, genisteína, um inibidor da quinase, foi reportado como aumentador das respostas $\alpha 7$, e PNU-120596, um análogo da uréia, foi reportado como um aumentador da potência e eficácia máxima de ACh, assim como um aumentador dos déficits de fechamentos auditórios induzidos por anfetamina em ratos (Hurst, R.S., Hajos, M., Raggenbass, M., Wall, T.M., Higdon, N.R., Lawson, J.A., Rutherford-Root, K.L., Berkenpas, M.B., Hoffmann, W.E., Piotrowski, D.W., Groppi, V.E., Allaman, G., Ogier, R., Bertrand, S., Bertrand, D., Arneric, S.P. A novel positive allosteric modulator of the $\alpha 7$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor: in vitro and in vivo characterization. J. Neurosci. 2005; 25: 4396-405). Entretanto, os compostos moduladores alostéricos positivos presentemente conhecidos geralmente demonstram uma fraca atividade, têm uma faixa de efeitos não-específicos ou podem somente alcançar acesso limitado ao sistema nervoso central onde nAChRs $\alpha 7$ são abundantemente expressos.

Concordantemente, poderia ser benéfico identificar e proporcionar novos compostos e composições moduladoras alostéricas positivas para tratar ou prevenir condições associadas com nAChRs $\alpha 7$. Poderia ainda ser particularmente benéfico se tais compostos pudessem proporcionar uma eficácia melhorada de tratamento durante a redução dos efeitos adversos associados com os compostos alvejando os receptores nicotínicos neuronais, por exemplo, pela modulação seletiva de nAChRs $\alpha 7$.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 é uma representação gráfica da fluorescência relativa medida em unidades de fluorescência relativa representada como uma função do tempo (em segundos) obtidas pelo ensaio de um composto, Exemplo 31, na presença de agonistas nAChR $\alpha 7$ em células que expressam naturalmente nAChRs $\alpha 7$, por exemplo, a linhagem celular IMR-32. Figura 1 demonstra que quando um modulador alostérico positivo nAChR $\alpha 7$ e um agonista nAChR $\alpha 7$ conhecido são aplicados juntamente no ensaio, e desencadeada uma resposta de cálcio positiva.

Figura 2 é uma representação gráfica de uma curva de resposta de concentração

em que a resposta do controle medida em porcentagens é representada como uma função do log da concentração do modulador alostérico positivo. Os dados foram obtidos pelo ensaio do composto, Exemplo 31, na presença ou ausência de agonistas nAChR $\alpha 7$ seletivos nas células expressando naturalmente nAChRs $\alpha 7$. Na Figura 2, o eixo Y é a alteração normalizada na fluorescência e o eixo X representa concentrações crescentes do modulador.

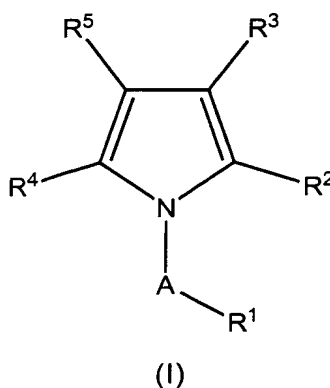
Figura 3 é uma representação gráfica de uma curva de resposta de concentração em que a resposta do controle medida em porcentagens é representada como uma função do log da concentração do agonista. Os dados foram obtidos pelo ensaio do composto, Exemplo 31, na presença ou ausência de agonistas nAChR $\alpha 7$ seletivos nas células expressando naturalmente nAChRs $\alpha 7$, por exemplo, a linhagem celular IMR-32. Na Figura 3, o eixo Y é a alteração normalizada na fluorescência e o eixo X representa concentrações crescentes de um agonista conhecido.

Figura 4 é uma representação gráfica da fosforilação do receptor de quinase extracelular (ERK) representado como uma função do log da concentração de um modulador alostérico positivo. Os dados foram obtidos pelo ensaio de um composto, Exemplo 31, na presença de agonistas nAChR $\alpha 7$ seletivos nas células expressando naturalmente nAChRs $\alpha 7$, por exemplo, as células PC-12. Na Figura 4, o eixo Y é a alteração normalizada na proporção fosfo-ERK1/2 em relação ao ERK total e o eixo X representa concentrações crescentes de um modulador alostérico.

RESUMO DA INVENÇÃO

A invenção se refere aos compostos, composições compreendendo tais compostos e aos métodos de uso de tais compostos, por exemplo, para doenças e condições relacionadas com as funções nAChR $\alpha 7$. Tais compostos também podem ser adequados para a identificação de outros compostos farmacêuticos úteis.

Numa modalidade, a invenção se refere aos compostos de Fórmula (I),



Ou aos seus sais, ésteres, amidas ou promedicamentos seus farmaceuticamente aceitáveis, em que:

A é um anel heteroaril de 5 ou 6 membros ou um anel aril de 6 membros;

R^1 é $-\text{SO}_2R^{10}$;

5 R^2 é hidrogênio, alquil, aril ou heteroaril;

R^3 é aril, heteroaril, heteroaril bicíclico ou $-\text{C}(\text{O})R^{12}$;

R^4 é aril ou $-R^{14}-R^{15}$;

R^5 é hidrogênio, halogênio, aril, heteroaril, heteroaril bicíclico, $-R^{23}-R^{24}$ ou $-R^{23}-\text{C}(\text{O})-R^{24}$;

10 R^{10} é alquil, $-\text{N}=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ou $-\text{NR}^{11a}R^{11b}$;

R^{11a} e R^{11b} são independentemente hidrogênio ou alquil; ou R^{11a} e R^{11b} tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual cada um está ligado, formam um heterociclo de 4, 5 ou 6 membros;

15 R^{12} é hidrogênio, alquil, aril, arilalquil, cicloalquil, heterociclo, heteroaril, heteroarilalquil, $-\text{OR}^{13}$ ou $-\text{NR}^{16}R^{17}$,

R^{13} é hidrogênio, alquil ou arilalquil;

R^{14} é aril;

R^{15} é aril, heteroaril, heterociclo ou $-R^{21}-R^{22}$;

20 R^{16} e R^{17} são independentemente hidrogênio, alquil, alcóxi, alcoxialquil, aril, arilalquil, cicloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclo, heterocicloalquil, hidroxialquil ou $R^{18}R^{19}\text{N}$ -alquil-;

R^{18} e R^{19} são independentemente hidrogênio ou alquil;

R^{21} é aril ou heteroaril;

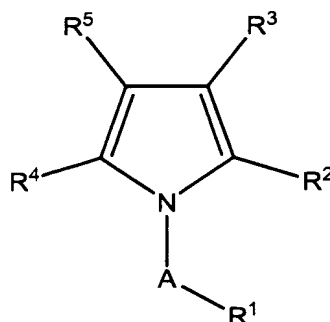
R^{22} é arilalquil;

25 R^{23} é aril; e

R^{24} é heteroaril ou heterociclo.

A invenção também é direcionada aos métodos de prevenção ou tratamento das condições e distúrbios que são regulados pelos receptores da acetilcolina nicotínicos (nAChR) usando os compostos de Fórmula (II) ou composições terapeuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (II).

30



(II)

Ou um sal, éster, amida ou promedicamento seu farmacêuticamente aceitável, em que:

A é um anel heteroaril de 5 ou 6 membros ou um anel aril de 6 membros;

R¹ é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, halogênio, haloalquil, OR⁶, nitro, -NR^{8a}R^{8b},
5 -C₂NR^{8a}R^{8b}, -C(O)OR⁹, -C(O)R¹⁰ ou -SO₂R¹⁰;

R² é hidrogênio, alquil, aril ou heteroaril;

R³ é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, halogênio, haloalquil, heteroaril-C(O)R¹² heteroarilbicíclico; -OR⁹, nitro ou -NR^{8a}R^{8b};

R⁴ é hidrogênio, alquil, aril ou -R¹⁴-R¹⁵;

10 R⁵ é hidrogênio, halogênio, aril, heteroaril, heteroaril bicíclico, heteroaril bicíclico, -R²³-R²⁴ ou -R²³-C(O)-R²⁴;

R⁶, em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, alquil, aril ou heteroaril;

R^{8a} e R^{8b} em cada ocorrência, são independentemente hidrogênio, alquil, aril, heteroaril, -C(O)OR⁹ ou -C(O)R¹⁰;

15 R⁹ é hidrogênio, alquil ou arilalquil;

R¹⁰ é alquil, -N=CHN(CH₃)₂, ou -NR^{11a}R^{11b};

R^{11a} e R^{11b} são independentemente hidrogênio, alquil, alquilcarbonil, aril, heteroaril ou heterociclo; ou R^{11a} e R^{11b}, tomados juntos com o átomo de nitrogênio com o qual eles estão ligados, formam um heterociclo de 4, 5 ou 6 membros;

20 R¹² é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, aril, arilalquil, cicloalquil, heterociclo, heteroaril, heteroarilalquil, -OR¹³ ou -NR¹⁶R¹⁷;

R¹³ é hidrogênio, alquil ou arilalquil;

R¹⁴ é aril;

R¹⁵ é aril, heteroaril, heterociclo ou -R²¹-R²²;

25 R¹⁶ e R¹⁷ são independentemente hidrogênio, alquil, alcóxi, alcóxi alquil, aril, arilalquil, cicloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclo, heterocicloalquil, hidroxialquil ou R¹⁸R¹⁹N-alquil-;

R¹⁸ e R¹⁹ são independentemente hidrogênio ou alquil;

R^{21} é aril ou heteroaril;

R^{22} é arilalquil;

R^{23} é aril; e

R^{24} é heteroaril ou heterociclo.

5 A invenção também é direcionada aos métodos do tratamento das condições e distúrbios que são regulados pelos receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR) usando os compostos de Fórmula (I) ou (II) ou composições terapeuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) ou (II).

10 Tais composições contendo os compostos de Fórmula (I) ou (II) podem ser administradas de acordo com os métodos descritos, tipicamente como parte de um regime terapêutico para o tratamento ou prevenção das condições e distúrbios relacionados com a atividade nAChR, e mais particularmente com a modulação alostérica da atividade nAChR.

Os compostos de Fórmula (I) ou (II) podem ser usados num método para tratar ou prevenir as condições e distúrbios relacionados com a modulação de nAChR em mamíferos.

15 Mais particularmente, o método é útil para as condições e distúrbios relacionados com o distúrbio do déficit de atenção (ADD), distúrbio de hiperatividade do déficit de atenção (ADHD), doença de Alzheimer (AD), redução da capacidade cognitiva branda, demência senil, demência devido à AIDS, doença de Pick, demência associada com corpos de Lewi, demência associada com síndrome de Down, esclerose lateral amiotrófica, doença de

20 Huntington, função do SNC diminuída associada com a injúria cerebral traumática, dor aguda, dor pós-cirúrgica, dor crônica, inflamação, dor inflamatória, dor neuropática, infertilidade, necessidade por novo crescimento de vasos sanguíneos associado com cicatrização de feridas, necessidade por novo crescimento de vasos sanguíneos associado com a vascularização de enxertos de pele e falta de circulação, artrite reumatóide, doença

25 de Crohn, colite ulcerativa, doença do intestino inflamatória, rejeição de transplante de órgão, doença imune aguda associada com transplante de órgãos, doença imune crônica associada com transplante de órgãos, choque séptico, síndrome do choque tóxico, síndrome de sepsia, depressão e espondilite reumatóide, e várias outras condições moduladas pelos nAChRs $\alpha 4\beta 2$, nAChRs $\alpha 7$ ou tanto nAChRs $\alpha 4\beta 2$ quanto nAChRs $\alpha 7$.

30 Em outra modalidade, a invenção se refere a um método de identificação de um modulador alostérico $\alpha 7$ compreendendo os passos de permitir que um composto interaja com as células ou linhagens celulares expressando endogenamente nAChRs $\alpha 7$ ou células expressando nAChRs $\alpha 7$ recombinantes num meio fluorescente e a medição das alterações em tal fluorescência. Num aspecto, o modulador alostérico $\alpha 7$ positivo é identificado pela

35 medição das alterações na fluorescência relacionada com o fluxo de íons cálcio ou potencial da membrana celular. Em outro aspecto, o modulador alostérico $\alpha 7$ positivo identificado pela

medição das alterações na fluorescência relacionada com a fosforilação de ERK.

Outra modalidade da invenção se refere a um método de avaliação ou diagnóstico de condições ou distúrbios relacionados com a atividade do receptor $\alpha 7$ compreendendo a permissão das formas marcadas com isotipo dos compostos de fórmula (II) de interação com células expressando nAChRs $\alpha 7$ endógeno ou células expressando nAChRs $\alpha 7$ recombinantes e a medição dos efeitos de tais formas dos compostos marcadas com isotipo em tais células.

Outro método da invenção se refere à identificação de um agonista nAChR $\alpha 7$ compreendendo os passos de permitir que um composto interaja com as células ou linhagens celulares expressando endogenamente nAChRs $\alpha 7$ ou células expressando nAChRs $\alpha 7$ recombinantes num meio fluorescente e, a seguir, a medição das alterações em tal fluorescência.

Concordantemente, vários aspectos da invenção também descrevem o uso de ligantes nAChR, e particularmente compostos moduladores alostéricos para identificar outros compostos alvos úteis ou para tratar ou prevenir, ou ambos, doenças ou condições associadas com a função nAChR, em ensaios baseados em células, por exemplo, num formato de alta produtividade, usando células ou tecidos que expressem receptores $\alpha 7$ naturais para o propósito de identificação de novos agonistas $\alpha 7$ ou moduladores alostéricos $\alpha 7$.

Os compostos, composições compreendendo os compostos e métodos para tratar ou prevenir condições e distúrbios pela administração dos compostos são adicionalmente aqui descritos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definição de termos

Certos termos conforme usados na especificação são tencionados a se referir às seguintes definições, conforme detalhado abaixo.

O termo "acil", conforme aqui utilizado, significa um grupo alquil, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo carbonila, conforme aqui definido. Exemplos representativos de acil incluem, porém não estão limitados, a acetil, 1-oxopropil, 2,2-dimetil-1-oxopropil, 1-oxobutil e 1-oxopentil.

O termo "acilóxi", conforme aqui utilizado, significa um grupo acil, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um átomo de oxigênio. Exemplos representativos de acilóxi incluem, porém não estão limitados, a acetilóxi, propionilóxi e isobutirilóxi.

O termo "alquenil", conforme aqui utilizado, significa um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo de 2 a 10 carbonos e contendo pelo menos uma dupla ligação

carbono-carbono formada pela remoção de dois hidrogênios. Exemplos representativos de alquenil incluem, porém não estão limitados, a etenil, 2-propenil, 2-metil-2-propenil, 3-butenil, 4-pentenil, 5-hexenil, 2-heptenil, 2-metil-1-heptenil e 3-decenil.

5 O termo “alcóxi”, conforme aqui utilizado, significa um grupo alquil, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um átomo de oxigênio. Exemplos representativos de alcóxi incluem, porém não estão limitados, a metóxi, etóxi, propóxi, 2-propóxi, butóxi, terc-butóxi, pentilóxi e hexilóxi.

10 O termo “alcoxialcóxi”, conforme aqui utilizado, significa um grupo alcóxi, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de outro grupo alcóxi, conforme aqui definido. Exemplos representativos de alcoxialcóxi incluem, porém não estão limitados, a terc-butoximetóxi, 2-etoxietóxi, 2-metoxietóxi e metoximetóxi.

15 O termo “alcoxialquil”, conforme aqui utilizado, significa um grupo alcóxi, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo alquil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de alcoxialquil incluem, porém não estão limitados, a terc-butoximetil, 2-etoxietil, 2-metoxietil e metoximetil.

20 O termo “alcoxicarbonil”, conforme aqui utilizado, significa um grupo alcóxi, conforme aqui definido, ligado a uma porção molecular de origem através de um grupo carbonil, representado por $-C(O)-$, conforme aqui definido. Exemplos representativos de alcoxicarbonil incluem, porém não estão limitados, a metoxicarbonil, etoxicarbonil, e terc-butoxicarbonil.

O termo “alcoxiimino”, conforme aqui utilizado, significa um grupo alcóxi, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo imino, conforme aqui definido. Exemplos representativos de alcoxiimino incluem, porém não estão limitados, a etóxi(imino)metil e metóxi(imino)metil.

25 O termo “alcoxissulfonil”, conforme aqui utilizado, significa um grupo alcóxi, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo sulfonil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de alcoxissulfonil incluem, porém não estão limitados, a metoxissulfonil, etoxissulfonil e propoxissulfonil.

30 O termo “alquil”, conforme aqui utilizado, significa um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquil incluem, porém não estão limitados, a metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, sec-butil, isobutil, terc-butil, n-pentil, isopentil, neopentil e n-hexil.

35 O termo “alquilcarbonil”, conforme aqui utilizado, significa um grupo alquil, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo carbonil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de alquilcarbonil incluem, porém não estão limitados, a acetil, 1-oxopropil, 2,2-dimetil-1-oxopropil, 1-oxobutil e 1-oxopentil.

O termo “alquilcarbonilóxi”, conforme aqui utilizado, significa um grupo

alquilcarbonil, conforme aqui definido, ligado a uma porção molecular de origem através de um átomo de oxigênio. Exemplos representativos de alquilcarbonilóxi incluem, porém não estão limitados, a acetilóxi, etilcarbonilóxi e terc-butilcarbonilóxi.

5 O termo "alquilsulfonil", conforme aqui utilizado, significa um grupo alquil, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo sulfonil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de alquilsulfonil incluem, porém não estão limitados, a metilsulfonil e etilsulfonil.

10 O termo "alquiltio", conforme aqui utilizado, significa um grupo alquil, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um átomo de enxofre. Exemplos representativos de alquiltio incluem, porém não estão limitados, a metiltio, etiltio, terc-butiltio e hexiltio.

15 O termo "alquinil", conforme aqui utilizado, significa um grupo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo de 2 a 10 átomos de carbono e contendo pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono. Exemplos representativos de alquinil incluem, porém não estão limitados, a acetilenil, 1-propinil, 2-propinil, 3-butinil, 2-pentinil e 1-butinil.

20 O termo "amido", conforme aqui utilizado, significa um amino ($\text{H}_2\text{N}-$), alquilamino (alquilN(H)-), dialquilamino (alquil₂N-), arilamino (arilN(H)-), arilalquilamino (arilalquilN(H)-) ou outro grupo amino substituído ligado à porção molecular de origem através de um grupo carbonil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de amido incluem, porém não estão limitados, a aminocarbonil, metilaminocarbonil, dimetilaminocarbonil e etilmetilaminocarbonil.

O termo "aril", conforme aqui utilizado, significa um sistema de anel aromático monocíclico ou bicíclico. Exemplos representativos de aril incluem, porém não estão limitados, a fenil e naftil.

25 Os grupos aril dessa invenção são substituídos com 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de acil, acilóxi, alquenil, alcóxi, alcoxialcóxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, alcoxiimino, alcoxissulfonil, alquil, alquilcarbonil, alquilsulfonil, alquinil, amino, carbóxi, ciano, cianoalquil, formil, haloalcóxi, haloalquil, halogênio, hidróxi, hidroxialquil, mercapto, nitro, tioalcóxi, $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$, $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})\text{alquil}$, $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})\text{alcóxi}$, $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})\text{carbonil}$ e $(\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B})\text{sulfonil}$.

O termo "arilalquil", conforme aqui utilizado, significa um grupo aril, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo alquil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de arilalquil incluem, porém não estão limitados, a benzil, 2-feniletil, 3-fenilpropil e 2-naft-2-iletil.

35 O termo "arilsulfonil", conforme aqui utilizado, significa um grupo aril, conforme aqui definido, significa um grupo aril, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo sulfonil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de

arilsulfonil incluem, porém não estão limitados, a fenilsulfonil, (metilaminofenil)sulfonil, (dimetilaminofenil)sulfonil e (naftil)sulfonil.

O termo “carbonil”, conforme aqui utilizado, significa um grupo -C(O)- .

O termo “carbóxi”, conforme aqui utilizado, significa um grupo $\text{-CO}_2\text{H}$.

5 O termo “ciano”, conforme aqui utilizado, significa um grupo -CN .

O termo “cicloalquil”, conforme aqui utilizado, significa um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico. Sistemas de anéis monocíclicos são exemplificados por um grupo hidrocarboneto cíclico saturado contendo de 3 a 8 átomos de carbono. Exemplos de sistemas de anéis monocíclicos incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, 10 cicloeptil, e cicloetil. Sistemas de anéis bicíclicos são exemplificados por um sistema de anel monocíclico em ponte no qual dois átomos de carbono não-adjacentes do anel monocíclico são ligados por uma ponte alquilenos entre um e três átomos de carbono adicionais. Exemplos representativos de sistemas de anéis bicíclicos incluem, porém não estão limitados, a biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, 15 biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano e biciclo[4.2.1]nonano. Os sistemas de anéis tricíclicos são exemplificados por um sistema de anel bicíclico no qual dois átomos de carbono não-adjacentes do anel bicíclico são ligados por uma ligação ou por uma ponte alquilenos entre um e três átomos de carbono. Exemplos representativos de sistemas de anéis tricíclicos incluem, porém não estão limitados, a tríciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano e 20 tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano).

Os grupos cicloalquil da presente invenção são opcionalmente substituídos com 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes selecionados do grupo consistindo de alquênil, alcóxi, alcóxialcóxi, alcóxialquil, alcóxicarbonil, alcóxisulfonil, alquil, alquilcarbonil, alquilcarbonilóxi, alquilsulfonil, alquiltio, alquiltioalquil, alquinil, carbóxi, ciano, formil, haloalcóxi, haloalquil, halogênio, 25 hidróxi, hidroxialquil, mercapto, oxo, $\text{-NZ}_1\text{Z}_2$, e $(\text{NZ}_3\text{Z}_4)\text{carbonil}$.

O termo “formil”, conforme aqui utilizado, significa um grupo -C(O)H .

O termo “halo” ou “halogênio”, conforme aqui utilizado, significa -Cl , -Br , -I ou -F .

O termo “haloalcóxi”, conforme aqui utilizado, significa pelo menos um halogênio, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupoalcóxi, 30 conforme aqui definido. Exemplos representativos de haloalcóxi incluem, porém não estão limitados, a clorometóxi, 2-fluoretóxi, trifluormetóxi e pentafluoretóxi.

O termo “haloalquil”, conforme aqui utilizado, significa pelo menos um halogênio, conforme aqui definido, ligado a porção molecular de origem através de um grupo alquil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de haloalquil incluem, porém não estão 35 limitados, a clorometil, 2-fluoretil, trifluormetil, pentafluoretil e 2-cloro-3-fluoropentil.

O termo “heteroaril” significa um anel de cinco ou seis membros aromático contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio,

oxigênio ou enxofre. Os grupos heteroaril estão conectados à porção molecular de origem através de um átomo de carbono ou nitrogênio. Exemplos representativos de heteroaril incluem, porém não estão limitados, a furil, imidazolil, isoxazolil, isotiazolil, oxadiazolil, oxazolil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, tetrazolil, tiadiazolil, tiazolil, tienil, triazinil e triazolil.

Os grupos heteroaril da invenção são substituídos com 0, 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de alquenil, alcóxi, alcoxialcóxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, alcoxissulfonil, alquil, alquilcarbonil, alquilcarbonilóxi, alquilsulfonil, alquiltio, alquinil, carbóxi, ciano, cianoalquil, formil, haloalcóxi, haloalquil, halo, hidróxi, hidroxialquil, mercapto, nitro, -NR_AR_B, (NR_AR_B)alquil, (NR_AR_B)alcóxi, (NR_AR_B)carbonil e (NR_AR_B)sulfonil.

O termo "heteroaril bicíclico" se refere a anéis bicíclicos de nove e dez membros aromáticos fundidos contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um tautômero seu. Os grupos heteroaril bicíclicos são conectados à porção molecular de origem através de um átomo de carbono ou nitrogênio. Exemplos representativos de anéis heteroaril bicíclicos incluem, porém não estão limitados, a indolil, benzodioxolil, benzotiazolil, benzofuranil, isoquinolinil e quinolinil. Grupos heteroaril bicíclicos da invenção são substituídos com 0, 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados de alquenil, alcóxi, alcoxialcóxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, alcoxissulfonil, alquil, alquilcarbonil, alquilcarbonilóxi, alquilsulfonil, alquiltio, alquinil, carbóxi, ciano, cianoalquil, formil, haloalcóxi, haloalquil, halo, hidróxi, hidroxialquil, mercapto, nitro, -NR_AR_B, (NR_AR_B)alquil, (NR_AR_B)alcóxi, (NR_AR_B)carbonil e (NR_AR_B)sulfonil.

O termo "heteroarilalquil", conforme aqui utilizado, significa um heteroaril, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo alquil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de heteroarilalquil incluem, porém não estão limitados, a fur-3-ilmetil, 1H-imidazol-2-ilmetil, 1H-imidazol-4-ilmetil, 1-(piridin-4-il)etil, piridin-3-ilmetil, 6-cloropiridin-3-ilmetil, piridin-4-ilmetil, (6-(trifluormetil)piridin-3-il)metil, (6-(ciano)piridin-3-il)metil, (2-(ciano)piridin-4-il)metil, (5-(ciano)piridin-2-il)metil, (2-(cloro)piridin-4-il)metil, pirimidin-5-ilmetil, 2-(pirimidin-2-il)propil, tien-2-ilmetil e tien-3-ilmetil.

O termo "heterociclo" ou "heterocíclico", conforme aqui utilizado, significa um heterociclo monocíclico ou um heterociclo bicíclico. O heterociclo monocíclico é um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros contendo pelo menos um heteroátomo independentemente selecionado do grupo consistindo de O, N e S. O anel de 3 ou 4 membros contém 1 heteroátomo selecionado a partir do grupo consistindo de O, N e S. O anel de 5 membros contém nenhuma ou uma dupla ligação e um, dois, três ou quatro heteroátomos selecionados do grupo consistindo de O, N e S. O anel de 6 ou 7 membros não contém ou contém uma ou duas duplas ligações e um, dois, três ou quatro heteroátomos selecionados

do grupo consistindo de O, N e S. O heterociclo monocíclico está conectado à porção molecular de origem através de qualquer átomo de carbono ou qualquer átomo de nitrogênio contido no heterociclo monocíclico. Exemplos representativos de heterociclo monocíclico incluem, porém não estão limitados, a azetidinil, azepanil, aziridinil, diazepanil, 1,3-dioxanil, 1,3-dioxolanil, 1,3-ditiolanil, 1,3-ditianil, imidazolinil, imidazolidinil, isotiazolinil, isotiazolidinil, isoxazolinil, isoxazolidinil, morfolinil, oxadiazolinil, oxadiazolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, piperazinil, piperidinil, piranil, pirazolinil, pirazolidinil, pirrolinil, pirrolidinil, tetraidrofuranil, tetraidrotienil, tiadiazolinil, tiadiazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, tiomorfolinil, 1,1-dioxidotiomorfolinil (tiomorfolinossulfona), tiopiranil e tritianil. O heterociclo bicíclico é um heterociclo monocíclico fundido a um grupo fenil, ou um heterociclo monocíclico fundido com um cicloalquil, ou um heterociclo monocíclico fundido com um cicloalquenil, um heterociclo monocíclico fundido com um heterociclo monocíclico ou um heterociclo monocíclico fundido com um heteroaril monocíclico. O heterociclo bicíclico é conectado à porção molecular de origem através de qualquer átomo de carbono ou qualquer átomo de nitrogênio contido no heterociclo monocíclico. Exemplos representativos de heterociclo bicíclico incluem, porém não estão limitados, a 1,3-benzodioxolil, 1,3-benzoditiolil, 2,3-diidro-1,4-benzodioxinil, 2,3-diidro-1-benzofuranil, 2,3-diidro-1-benzotienil, 2,3-diidro-1H-indolil e 1,2,3,4-tetraidroquinolinil.

Os heterociclos dessa invenção são opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de alquenil, alcóxi, alcoxialcóxi, alcoxialquil, alcoxicarbonil, alcoxissulfonil, alquil, alquilcarbonil, alquilcarbonilóxi, alquilsulfonil, alquiltio, alquinil, carbóxi, ciano, cianoalquil, formil, haloalcóxi, haloalquil, halo, hidróxi, hidroxialquil, mercapto, nitro, $-NR_A R_B$, $(NR_A R_B)$ alquil, $(NR_A R_B)$ alcóxi, $(NR_A R_B)$ carbonil e $(NR_A R_B)$ sulfonil.

O termo "heterocicloalquil", conforme aqui utilizado, significa um heterociclo, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo alquil, conforme aqui definido.

O termo "hidróxi", conforme aqui utilizado, significa um grupo $-OH$.

O termo "hidroxialquil", conforme aqui utilizado, significa pelo menos um grupo hidróxi, conforme aqui definido, esta ligado à porção molecular de origem através de um grupo alquil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de hidroxialquil incluem, porém não estão limitados, a hidroximetil, 2-hidroxietil, 3-hidroxipropil, 2,3-diidroxiptentil e 2-etil-4-hidroxiptentil.

O termo "mercapto", conforme aqui utilizado, significa um grupo $-SH$.

O termo "nitro", conforme aqui utilizado, significa um grupo $-NO_2$.

O termo " $-NR_A R_B$ ", conforme aqui utilizado, significa dois grupos, R_A e R_B , os quais estão ligados à porção molecular de origem através de um átomo de nitrogênio. R_A e R_B são

cada um independentemente hidrogênio, alquil, alquilcarbonil, alquilsulfonil ou formil. Exemplos representativos de $-NR_A R_B$ incluem, porém não estão limitados, a amino, metilamino, acetilamino e acetilmetilamino.

5 O termo “ $(NR_A R_B)$ alquil”, conforme aqui utilizado, significa um grupo $-NR_A R_B$, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo alquil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de $(NR_A R_B)$ alquil incluem, porém não estão limitados, a (amino)metil, (dimetilamino)metil e (etilamino)metil.

10 O termo “ $(NR_A R_B)$ alcóxi”, conforme aqui utilizado, significa um grupo $-NR_A R_B$, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo alcóxi, conforme aqui definido. Exemplos representativos de $(NR_A R_B)$ alcóxi incluem, porém não estão limitados, a (amino)metóxi, (dimetilamino)metóxi e (dietilamino)etóxi.

15 O termo “ $(NR_A R_B)$ carbonil”, conforme aqui utilizado, significa um grupo $-NR_A R_B$, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo carbonil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de $(NR_A R_B)$ carbonil incluem, porém não estão limitados a aminocarbonil, (metilamino)carbonil, (dimetilamino)carbonil e (etilmetilamino)carbonil.

20 O termo “ $(NR_A R_B)$ sulfonil”, conforme aqui utilizado, significa um grupo $-NR_A R_B$, conforme aqui definido, ligado à porção molecular de origem através de um grupo sulfonil, conforme aqui definido. Exemplos representativos de $(NR_A R_B)$ sulfonil incluem, porém não estão limitados, a aminossulfonil, (metilamino)sulfonil, (dimetilamino)sulfonil e (etilmetilamino)sulfonil.

25 O termo “ $NZ_1 Z_2$ ”, conforme aqui utilizado, significa dois grupos, Z_1 e Z_2 , os quais são ligados à porção molecular de origem através de um átomo de nitrogênio. Z_1 e Z_2 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquilcarbonil, alcoxicarbonil, aril, arilalquil, formil e $(NZ_5 Z_6)$ carbonil. Em certos exemplos na presente invenção, Z_1 e Z_2 tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico. Exemplos representativos de $NZ_1 Z_2$ incluem, porém não estão limitados, a amino, metilamino, acetilamino, acetilmetilamino, fenilamino, benzilamino, azetidil, pirrolidinil e piperidinil.

30 O termo “ $NZ_3 Z_4$ ”, conforme aqui utilizado, significa dois grupos, Z_3 e Z_4 , os quais são ligados à porção molecular de origem através de um átomo de nitrogênio. Z_3 e Z_4 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, aril e arilalquil. Exemplos representativos de $NZ_3 Z_4$ incluem, porém não estão limitados, a amino, metilamino, fenilamino e benzilamino.

35 O termo “sulfonil”, conforme aqui utilizado, significa um grupo $-S(O)_2-$.

O termo “tioalcóxi”, conforme aqui utilizado, significa um grupo alquil, conforme aqui definido, ligado a uma porção molecular de origem através de um átomo de enxofre.

Exemplos representativos de tioalcóxi incluem, porém não estão limitados, a metiltio, etiltio, e propiltio.

O termo "modulador alostérico positivo", conforme aqui utilizado, significa um composto que intensifica a atividade de um ligante endógeno de ocorrência natural, tal como, porém sem se limitar, a ACh, ou a um agonista exogenamente administrado.

Embora tipicamente possa ser reconhecido que um asterisco é usado para indicar que a composição da subunidade exata de um receptor é incerta, por exemplo, $\alpha 3\beta 4^*$ indica um receptor que contém as proteínas $\alpha 3$ e $\beta 4$ juntamente com outras subunidades, o termo $\alpha 7$ conforme aqui utilizado é tencionado a incluir receptores em que a composição da subunidade exata é tanto certa quanto incerta. Por exemplo, conforme aqui utilizado, $\alpha 7$ inclui receptores homoméricos $(\alpha 7)_5$ e receptores $\alpha 7^*$, os quais denotam um nAChR contendo pelo menos uma subunidade $\alpha 7$.

Compostos da invenção

Compostos da invenção podem ter a fórmula (I), conforme descrito acima. Mais particularmente, os compostos de fórmula (I) podem incluir, porém não estão limitados, aos compostos em que A é fenil; e R^2 é alquil. Mais particularmente, os compostos de Fórmula (I) existem em que A é fenil; e R^2 é metil.

Além disso, os compostos de Fórmula (I) existem, em que R^1 é $-\text{SO}_2\text{alquil}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ou $-\text{SO}_2\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$, em que R^{11a} e R^{11b} tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um deles está ligado formam um heterociclo de 4, 5 ou 6 membros.

Mais particularmente, os compostos de Fórmula (I) existem em que A é fenil; R^2 é metil; R^1 é $-\text{SO}_2\text{alquil}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ou $-\text{SO}_2\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ em que R^{11a} e R^{11b} , tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual cada um deles está ligado, formam um heterociclo de 4, 5 ou 6 membros; R^4 é aril, em que aril é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo consistindo de alquil, alquilcarbonil, alcóxi, alquilsulfonil, ciano, halo, haloalquil, nitro, e $-\text{NR}_A\text{R}_B$, em que R_A e R_B são independentemente hidrogênio, alquil, alquilcarbonil e alquilsulfonil.

Modalidades específicas contempladas como parte da invenção incluem, porém não estão limitadas, aos compostos de Fórmula (I) conforme definidos, em que:

- 30 1-[4-(aminossulfonil)fenil]-5-(4-bromofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila;
- 5-(4-bromofenil)-2-metil-1-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etila;
- Éster etílico do ácido 5-bifenil-4-il-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- Éster etílico do ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 Éster etílico do ácido 5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(3',5'-difluorbifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(3'-cianobifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

5 Éster etílico do ácido 5-(4-furan-3-ilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-5-(4-tiofen-3-ilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

10 Éster etílico do ácido 2-metil-5-(4-piridin-4-il-fenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfanilfenil)-2-metil-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-[4-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

15 Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-5-(4-piridin-4-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-[4-(5-cianopiridin-3-il)-fenil]-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

20 Éster etílico do ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilfenil)-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4'-cianobifenil-4-il)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

25 Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-5-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 2-metil-5-(4-pentilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

30 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-[4-(piperidino-1-sulfonil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(4-dimetilsulfamoilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(pirrolidino-1-sulfonil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

35 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(piperidin-1-il-sulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etila;

1-[3-(aminossulfonil)fenil]-5-(4-clorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila;

- Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de sódio;
- N-metóxi-N-metilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-1-[4-
- 5 (dimetilaminometilenossulfamoil)-fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-isobutiril-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-ciclopropanocarbonil-2-metil-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
- 4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(4-metilbenzoil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
- 10 4-[3-(4-cloro-3-metilbenzoil)-5-(4-clorofenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
- 4-[3-(4-clorobenzoil)-5-(4-clorofenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(5-flúor-2-metoxibenzoil)-2-metilpirrol-1-il]-
- benzenossulfonamida;
- 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-1-il]-
- 15 benzenossulfonamida;
- Ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- Metoximetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-
- pirrol-3-carboxílico;
- 1-[5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]propan-1-ona;
- 20 2-metil-1-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila;
- Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-etanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-
- carboxílico;
- Éster etílico do ácido 1-(3-etanossulfonilfenil)-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- Éster etílico do ácido 2-metil-5-fenil-1-[3-(propano-2-sulfonil)-fenil]-1H-pirrol-3-
- 25 carboxílico;
- Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-fenil-1H-pirrol-3-
- carboxílico;
- Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-(4-fluorfenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-
- pirrol-3-carboxílico;
- 30 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-
- pirrol-3-carboxílico;
- Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-etil-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-pirrol-3-
- carboxílico;
- Éster benzílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-
- 35 3-carboxílico;
- 5-(4-clorofenil)-1-(4-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxaldeído;
- 4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-hidroximetilfenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

4-[3-benzofuran-2-il-5-(4-clorofenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-iodo-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

5 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-hidroximetilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 4-(3-aminofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

10 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-hidroxifenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

15 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-cianofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

20 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-cianofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 4-(3-acetilfenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

25 Éster etílico do ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3,5-diclorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-furan-3-il-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

30 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-4-tiofen-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 4-benzofuran-2-il-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

35 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-(3-nitrofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-naftalen-2-il-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-metanossulfonilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(1H-indol-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

5 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-dimetilaminofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 4-(4-acetilaminofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

10 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-metanossulfonilaminofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-dimetilcarbamoilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-cianometilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

15 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-fenil]-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Isopropilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

20 Butilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(2-metoxietil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

3-propoxipropil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

25 (R)-(tetraidrofurano-2-ilmetil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Tetraidrofurano-3-ilmetil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

30 Ciclobutilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Dimetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Etilmetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

35 Isopropilmetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(pirrolidino-1-carbonil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(piperidino-1-carbonil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
(2-metoxietil)-metilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-
pirrol-3-carboxílico;

5 Bis-(2-metoxietil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-
pirrol-3-carboxílico;

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(morfolino-4-carbonil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
Benzilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-
carboxílico;

10 Piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-
3-carboxílico;

2-dimetilaminoetil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-
pirrol-3-carboxílico;

(3-dimetilaminopropil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-
pirrol-3-carboxílico;

15 2-hidroxietilpropilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-
pirrol-3-carboxílico;

3-hidroxipropilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-
carboxílico;

N-acetil-4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

20 N-sal de sódio de N-acetil-4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-
benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-N-propionilbenzenossulfonamida; e

N-sal de sódio de 4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-N-
propionilbenzenossulfonamida.

25 Os compostos dos nomes foram atribuídos pelo uso de um software chamado
AUTONOM, o qual é fornecido pela MDL Information Systems GmbH (anteriormente
conhecida como Beilstein Informationssysteme) de Frankfurt, Alemanha, e é parte do pacote
de softwares CHEMDRAW® ULTRA v. 6.0.2. Alternativamente, os nomes dos compostos
são atribuídos pelo uso do algoritmo chamado Struct=Name, o qual é parte do pacote de
30 softwares CHEMDRAW® ULTRA v. 9.0.7.

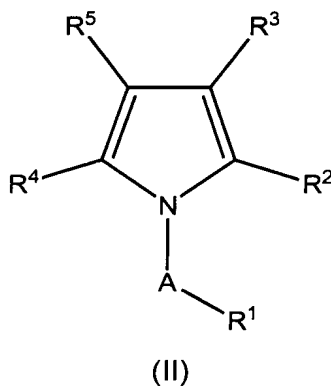
Os compostos da invenção podem existir como estereoisômeros, em que estão
presentes centros assimétricos ou quirais. Esses estereoisômeros são "R" ou "S",
dependendo da configuração dos substituintes ao redor do elemento quiral. Os termos "R" e
"S" aqui utilizados são configurações conforme definidas nas Recomendações para a Seção
35 E de 1974 da IUPAC, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. A
invenção contempla vários estereoisômeros e suas misturas que são especificamente
incluídos dentro do escopo dessa invenção. Estereoisômeros incluem enantiômeros e

diastereoisômeros, e misturas de enantiômeros ou diastereoisômeros. Estereoisômeros individuais dos compostos da invenção podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis, os quais contenham centros quirais ou assimétricos ou pela preparação de misturas racêmicas seguido pela resolução bem conhecida pelas pessoas normalmente versadas na técnica. Esses métodos de resolução são exemplificados (1) pela ligação de uma mistura de enantiômeros a um auxiliar quiral, pela separação da mistura resultante de diastereoisômeros por recristalização ou cromatografia e opcional liberação do produto opticamente puro a partir do auxiliar conforme descrito em Furniss, Hannaford, Smith, e Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edição (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, ou (2) pela separação direta da mistura dos enantiômeros óticos em colunas cromatográficas quirais ou (3) por métodos de recristalização fracional.

Métodos da invenção

Os compostos e composições da invenção são úteis para modular os efeitos dos nAChRs, particularmente por modulação alostérica. Particularmente, os compostos e composições da invenção podem ser usados para tratar e prevenir distúrbios modulados por nAChRs. Tipicamente, tais distúrbios podem ser melhorados pela modulação dos nAChRs num mamífero, preferivelmente pela administração de um composto ou composição da invenção, seja sozinho ou em combinação com outro agente ativo, por exemplo, como parte de um regime terapêutico.

Certos compostos de pirrol substituídos incluindo, porém sem se limitar, àqueles especificados como compostos da invenção, demonstram a capacidade de afetar a atividade do nAChR, e particularmente para a modulação alostérica de nAChRs. Tais compostos podem ser úteis para o tratamento e prevenção de uma variedade de doenças ou condições mediadas por nAChR. Compostos de pirrol substituídos contemplados para demonstrar tal atividade têm a fórmula:



Ou um sal, éster, amida ou promedicamento farmacologicamente aceitável seu, em que:

A é um anel heteroaril de 5 ou 6 membros ou um anel aril de 6 membros;

R^1 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, halogênio, haloalquil, OR^6 , nitro, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-C_2NR^{8a}R^{8b}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$ ou $-SO_2R^{10}$;

R^2 é hidrogênio, alquil, aril ou heteroaril;

5 R^3 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, halogênio, haloalquil, heteroaril- $C(O)R^{12}$ heteroarilbicíclico; $-OR^9$, nitro ou $-NR^{8a}R^{8b}$;

R^4 é hidrogênio, alquil, aril ou $-R^{14}-R^{15}$;

R^5 é hidrogênio, halogênio, aril, heteroaril, heteroaril bicíclico, heteroaril bicíclico- $R^{23}-R^{24}$ ou $-R^{23}-C(O)-R^{24}$;

10 R^6 , em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, alquil, aril ou heteroaril;

R^{8a} e R^{8b} , em cada ocorrência, são independentemente hidrogênio, alquil, aril, heteroaril, $-C(O)OR^9$ ou $-C(O)R^{10}$;

R^9 é hidrogênio, alquil ou arilalquil;

R^{10} é alquil, $-N=CHN(CH_3)_2$, ou $-NR^{11a}R^{11b}$;

15 R^{11a} e R^{11b} são independentemente hidrogênio, alquil, alquilcarbonil, aril, heteroaril ou heterociclo; ou R^{11a} e R^{11b} , tomados juntos com o átomo de nitrogênio com o qual eles estão ligados, formam um heterociclo de 4, 5 ou 6 membros;

R^{12} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, aril, arilalquil, cicloalquil, heterociclo, heteroaril, heteroarilalquil, $-OR^{13}$ ou $-NR^{16}R^{17}$;

20 R^{13} é hidrogênio, alquil ou arilalquil;

R^{14} é aril;

R^{15} é aril, heteroaril, heterociclo ou $-R^{21}-R^{22}$;

R^{16} e R^{17} são independentemente hidrogênio, alquil, alcóxi, alcoxialquil, aril, arilalquil, cicloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclo, heterocicloalquil, hidroxialquil ou

25 $R^{18}R^{19}N$ -alquil-;

R^{18} e R^{19} são independentemente hidrogênio ou alquil;

R^{21} é aril ou heteroaril;

R^{22} é arilalquil;

R^{23} é aril; e

30 R^{24} é heteroaril ou heterociclo.

Mais particularmente, os compostos de Fórmula (II) incluindo, porém não limitados, aos compostos em que A é fenil; e R^2 é alquil são úteis para o método da invenção. Compostos de Fórmula (II), em que A é fenil; e R^2 é metil são particularmente benéficos.

Além disso, os compostos de Fórmula (II) existem, em que R^1 é $-SO_2$ alquil ou
35 $SO_2NR^{11a}R^{11b}$, em que R^{11a} e R^{11b} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil, alquilcarbonil, aril, heteroaril ou heterociclo, ou R^{11a} e R^{11b} , tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um heterociclo de 4, 5 ou 6

membros. Mais particularmente, os compostos de Fórmula (II) existem, em que A é fenil; R² é metil; R¹ é -SO₂alquil, -SO₂NH₂ ou -SO₂NR^{11a}R^{11b} em que R^{11a} e R^{11b}, tomados juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual cada um deles está ligado, formam um heterociclo de 4, 5 ou 6 membros; R⁴ é aril, em que aril é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo consistindo de alquil, alquilcarbonil, alcóxi, alquilsulfonil, ciano, halo, haloalquil, nitro, e -NR_AR_B, em que R_A e R_B são independentemente hidrogênio, alquil, alquilcarbonil e alquilsulfonil. Tais compostos são úteis para o método da invenção.

Modalidades específicas contempladas como parte do método da invenção incluem, porém não estão limitadas, aos Exemplos fornecidos na Descrição Detalhada da Invenção. Tais modalidades incluem os compostos dos Exemplos 1 a 146, excluindo os Exemplos 27, 61 e 62.

Concordantemente, os compostos de Fórmula (I) ou (II) são úteis para prevenir ou tratar um distúrbio mediado pelos receptores de acetilcolina nicotínicos. Tais compostos podem ser administrados a um indivíduo com tal distúrbio ou suscetível a tais distúrbios numa quantidade terapeuticamente eficaz. Os compostos são particularmente úteis para um método de tratamento de um mamífero com uma condição onde a modulação de atividade do receptor acetilcolina nicotínico é de benefício terapêutico, em que o método é efetuado pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou (II) num indivíduo com, ou suscetível a tal distúrbio.

Por exemplo, nAChRs $\alpha 7$ foram demonstrados como desempenhando um papel significativo na intensificação da função cognitiva, incluindo aspectos do aprendizado, memória e atenção (Levin, E.D., J. Neurobiol. 2002; 53: 633-640). Como tais, os ligantes $\alpha 7$ são adequados para o tratamento dos distúrbios cognitivos incluindo, por exemplo, distúrbio de déficit de atenção (ADD), distúrbio de hiperatividade do déficit de atenção (ADHD), doença de Alzheimer (AD), redução cognitiva branda, demência senil, demência devido à AIDS, doença de Pick, demência associada com corpos de Lewi e demência associada com síndrome de Down, assim como déficits cognitivos associados com esquizofrenia.

Além disso, nAChRs contendo $\alpha 7$ foram demonstrados como estando envolvidos nos efeitos neuroprotetores da nicotina tanto *in vitro* (Jonnala, R. B. e Buccafusco, J. J., J. Neurosci. Res. 2001; 66: 565-572) quanto *in vivo* (Shimohama, S. et al., Brain Res. 1998; 779: 359-363). Mais particularmente, a neurodegeneração é subjacente a vários distúrbios do SNC progressivos incluindo, porém sem se limitar, a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, demência com corpos de Lewi, assim como função do SNC diminuída resultante de injúria cerebral traumática. Por exemplo, a função prejudicada de nAChRs $\alpha 7$ por peptídeos β -amilóides ligados à doença

de Alzheimer tem sido implicada como um fator chave no desenvolvimento de déficits cognitivos associados com a doença (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., PNAS 2001; 98: 4734-4739). A ativação de nAChRs $\alpha 7$ têm sido demonstrada como bloqueadora dessa neurotoxicidade (Kihara, T. et al., J. Biol. Chem. 2001; 276: 13541-13546). Como tais, ligantes seletivos que intensificam a atividade $\alpha 7$ podem agir contra os déficits de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas.

Esquizofrenia é uma doença complexa que é caracterizada por anormalidades na percepção, cognição e emoções. Evidências significativas implicam o envolvimento de nAChRs $\alpha 7$ nessa doença, incluindo um déficit medido desses receptores em pacientes de necrópsia (Leonard, S. Eur. J. Pharmacol. 2000; 393: 237-242). Déficit no processamento sensorial (gating) é uma das marcas da esquizofrenia. Esses déficits podem ser normalizados por ligantes nicotínicos que operem no nAChR $\alpha 7$ (Adler L. E. et al., Schizophrenia Bull. 1998; 24: 189-202; Stevens, K. E. et al., Psychopharmacology 1998; 136: 320-327). Deste modo, os ligantes $\alpha 7$ demonstram potencial no tratamento da esquizofrenia.

Angiogênese, um processo envolvido no crescimento de novos vasos sanguíneos, é importante nas funções sistêmicas benéficas, tais como cicatrização de feridas, vascularização de enxertos de pele e intensificação da circulação, por exemplo, circulação aumentada ao redor de uma oclusão vascular. Agonistas nAChR não-seletivos tipo nicotina foram demonstrados como estimuladores da angiogênese (Heeschen, C. et al., Nature Medicine 2001; 7: 833-839). A angiogênese melhorada foi demonstrada como envolvendo a ativação de nAChR $\alpha 7$ (Heeschen, C. et al, J. Clin. Invest. 2002; 110: 527-536). Conseqüentemente, os ligantes nAChR que são seletivos para o subtipo $\alpha 7$ oferecem um potencial melhorado para estimular a angiogênese com um perfil de efeito colateral melhorado.

Uma população de nAChRs $\alpha 7$ na medula espinal modulam a transmissão serotoninérgica que foi associada com os efeitos de alívio de dor dos compostos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. and Changeux, J.-P. PNAS 2001; 98:2803-2807). Os ligantes nAChR $\alpha 7$ demonstram potencial terapêutico para o tratamento dos estados de dor, incluindo dor aguda, dor pós-cirúrgica, assim como estados de dor crônica incluindo dor inflamatória e dor neuropática. Além disso, nAChRs $\alpha 7$ são expressos na superfície dos macrófagos primários que estão envolvidos na resposta inflamatória, e que a ativação do receptor $\alpha 7$ inibe a liberação do TNF e outras citocinas que disparam a resposta inflamatória (Wang, H. et al Nature 2003; 421: 384-388). O TNF- α desempenha um papel patológico em diversas doenças inflamatórias, incluindo artrite e psoríase e endometriose. Conseqüentemente, os ligantes $\alpha 7$ seletivos demonstram potencial para tratar condições

envolvendo inflamação e dor.

A reação do acrossoma do espermatozoide de mamífero é um processo de exocitose importante na fertilização do óvulo pelo espermatozoide. A ativação de um nAChR $\alpha 7$ na célula do espermatozoide foi demonstrada como sendo essencial para a reação do acrossoma (Son, J.-H. and Meizel, S. Biol. Reproduct. 2003; 68: 1348-1353). Conseqüentemente, agentes $\alpha 7$ seletivos demonstram utilidade para tratar distúrbios de fertilidade.

Os compostos da invenção são particularmente úteis para tratar e prevenir uma condição ou distúrbio afetando a cognição, neurodegeneração e esquizofrenia.

A redução da capacidade cognitiva associada com esquizofrenia geralmente limita a capacidade dos pacientes de funcionar normalmente, um sintoma não adequadamente tratado por tratamentos comumente disponíveis, por exemplo, tratamento com um antipsicótico atípico (Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 2001; 44: 477-501). Tal déficit cognitivo foi ligado à disfunção do sistema colinérgico nicotínico, particularmente com atividade reduzida nos receptores $\alpha 7$ (Friedman, J. I. et al., Biol Psychiatry 2002; 51: 349-357). Deste modo, os ativadores dos receptores $\alpha 7$ podem proporcionar um tratamento útil para intensificar a função cognitiva em pacientes esquizofrênicos os quais estejam sendo tratados com antipsicóticos atípicos. Concordantemente, a combinação de um ligante nAChR $\alpha 7$ e de um antipsicótico atípico poderia oferecer uma utilidade terapêutica melhorada. Exemplos específicos de antipsicóticos atípicos adequados incluem, porém não estão limitados, a clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona e semelhantes.

Uma das anormalidades mensuráveis em pacientes esquizofrênicos é o déficit de fechamento auditório, uma indicação do processamento de informação prejudicado e da capacidade diminuída de “filtrar” informação sensorial não importante ou repetitiva. Com base nas observações clínicas que esses déficits são normalizados por nicotina, foi sugerido que a alta prevalência de fumo entre os pacientes com esquizofrenia (> de 80%) pode ser uma forma de auto-medicação. Estudos farmacológicos demonstraram que o mecanismo de ação da nicotina é através de nAChRs $\alpha 7$. A restauração dos déficits de fechamento de P50 em humanos por ligantes $\alpha 7$ seletivos – agonistas e moduladores alostéricos positivos – poderia levar à descontinuação do fumo contínuo. Conseqüentemente, os ligantes nAChR que são seletivos para o subtipo $\alpha 7$ são uma terapia para parar de fumar, com um perfil de efeito colateral melhorado em comparação com a nicotina.

Os níveis de dosagem efetivos dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas dessa invenção podem ser variados de modo a obter uma quantidade do(s) composto(s) ativo(s) que seja eficaz para alcançar a resposta terapêutica desejada para um paciente particular, composições e modo de administração. O nível de dosagem selecionado

irá depender da atividade do composto particular, da via de administração, da severidade da condição sendo tratada e da condição e histórico médico prévio do paciente sendo tratado. Entretanto, está dentro da habilidade da técnica iniciar doses do composto em níveis mais baixos do que aqueles requeridos para alcançar o efeito terapêutico desejado e aumentar gradualmente a dosagem até o efeito desejado ser alcançado.

Quando usada no tratamento acima ou em outros, uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da invenção pode ser empregada na forma pura ou, onde tal forma exista, numa forma de sal, éster, amida ou promedicamento farmaceuticamente aceitável. Alternativamente, o composto pode ser administrado como uma composição farmacêutica contendo o composto de interesse em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. A frase "quantidade terapeuticamente eficaz" do composto da invenção significa uma quantidade suficiente do composto para tratar distúrbios, numa proporção benefício/risco aceitável aplicável para qualquer tratamento médico. Será entendido, entretanto, que o uso diário total dos compostos e composições da invenção será decidido pelo clínico presente dentro do escopo do julgamento médico investigado. O nível de dose terapeuticamente eficaz específica para qualquer paciente particular irá depender de uma variedade de fatores incluindo o distúrbio sendo tratado e a severidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, a via de administração e a taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; os fármacos usados em combinação ou coincidentes com o composto específico empregado; e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas. Por exemplo, está bem dentro da habilidade da técnica iniciar doses do composto em níveis inferiores aos requeridos para alcançar o efeito terapêutico desejado e aumentar gradualmente a dosagem até o efeito desejado ser alcançado.

A dose diária total dos compostos dessa invenção administrado a um humano ou a um animal inferior varia de cerca de 0,001 mg/Kg de peso corporal até cerca de 1 g/Kg de peso corporal. Doses mais preferíveis podem estar na faixa de cerca de 0,001 mg/Kg de peso corporal até cerca de 100mg/Kg de peso corporal. Caso seja desejável, a dose diária efetiva pode ser dividida em múltiplas doses para propósitos de administração. Conseqüentemente, composições de dose única podem conter tais quantidades ou submúltiplos seus para compor a dose diária.

Métodos para preparar os compostos da invenção

Grupos protetores de nitrogênio podem ser usados para proteger grupos amina presentes nas composições descritas. Tais métodos, e alguns grupos protetores de nitrogênio adequados, são descritos em Greene e Wuts (Protective Groups In Organic

Synthesis, Wiley and Sons, 1999). Por exemplo, grupos protetores de nitrogênio adequados incluem, porém não estão limitados, a terc-butoxicarbonil (Boc), benziloxycarbonil (Cbz), benzil (Bn), acetil e trifluoracetil. Mais particularmente, o grupo protetor Boc pode ser removido por tratamento com um ácido, tal como ácido trifluoracético ou ácido clorídrico. Os grupos protetores Cbz e Bn podem ser removidos por hidrogenação catalítica. Os grupos protetores acetil e trifluoracetil podem ser removidos por um íon hidróxido.

Os métodos descritos abaixo podem requerer o uso de vários enantiômeros. Onde a estereoquímica é mostrada nos Esquemas, ela é tencionada somente com propósitos ilustrativos.

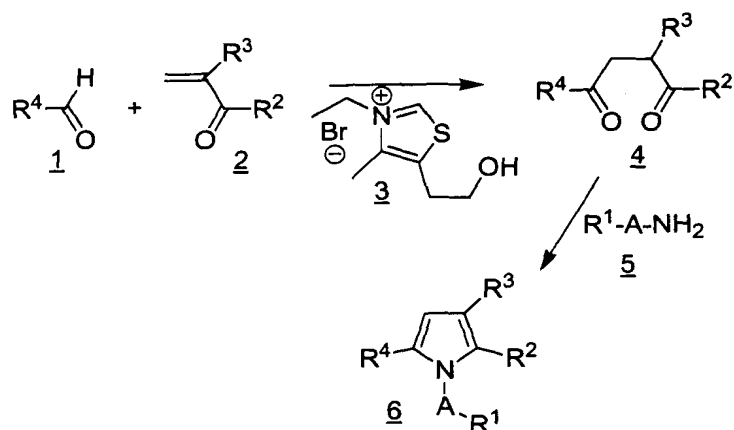
10 ESQUEMAS

Os compostos da invenção podem ser melhor entendidos juntamente com os seguintes esquemas e métodos sintéticos, os quais ilustram uma forma pela qual os compostos podem ser preparados.

Abreviações, as quais tenham sido usadas nas descrições dos esquemas e dos exemplos que se seguem, são: acetato de etila (EtOAc), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), hexano (hex), dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano (DCM), HPLC para cromatografia líquida de alta pressão; tetraidrofurano (THF), acetonitrila (MeCN), metanol (MeOH), álcool isopropílico (IPA), trietilamina (TEA ou NEt_3), diisopropiletilamina (DIEA), ácido p-toluenossulfônico (pTSA), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), carbonato de potássio (PC), ácido trifluoracético (TFA), tris(dibenzilidinoacetona)paládio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP), cromatografia em camada fina (CCF), cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), éter etílico (Et_2O), equivalentes (eq), soro bovino fetal (FBS), ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanossulfônico (HEPES), N,N'-dicioexilcarbodiimida suportada em poliestireno (PS-DCC) e ta para "temperatura ambiente" ou temperatura ambiente adequadamente variando de 20 a 30 °C.

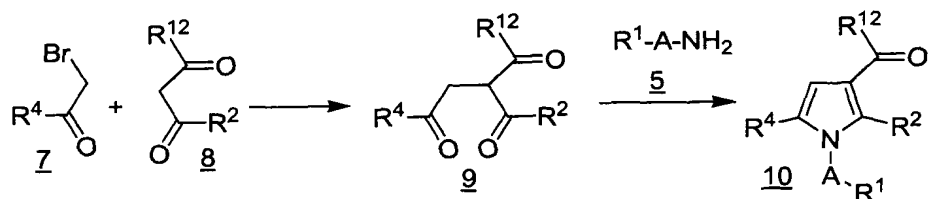
Os compostos dessa invenção podem ser preparados de acordo com os Esquemas sintéticos e/ou Experimentais descritos. Certos grupos podem ser substituídos conforme descrito dentro do escopo dessa invenção, conforme poderia ser sabido por uma pessoa versada na técnica. Procedimentos representativos são mostrados em, porém não limitados, aos Esquemas de 1 a 7.

Esquema 1



Compostos de Fórmula 6, em que A, R¹, R², R³, e R⁴ são conforme descritos na Fórmula (I) ou (II), podem ser obtidos conforme esboçado no Esquema 1. Os compostos de Fórmula 1 e os compostos de Fórmula 2, em que R⁴, R² e R³ são conforme definidos na fórmula (I), são aquecidos juntos na presença do composto de Fórmula 3 (brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazólio) e trietilamina num solvente tal como, porém sem estar limitado, a etanol, proporcionando os compostos de fórmula 4. Os compostos de Fórmula 4, quando tratados com uma amina de fórmula 5, em que A e R¹ são conforme definido na Fórmula (I), e uma quantidade catalítica de ácido para-toluenossulfônico sob condições de aquecimento num solvente tal como, porém sem se limitar, a tolueno, irão fornecer compostos de fórmula 6 os quais sejam representativos dos compostos da presente invenção.

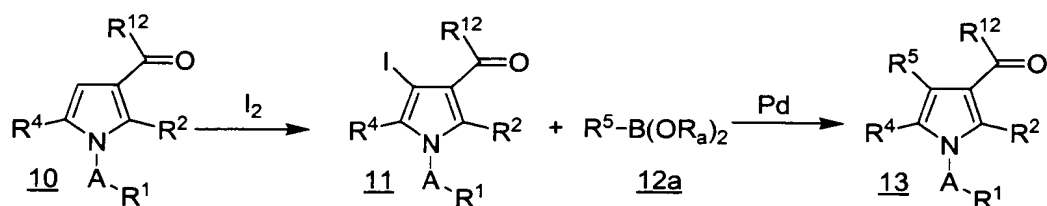
Esquema 2



Um método alternativo para a obtenção dos compostos de Fórmula (I) é descrito no Esquema 2. Os compostos de Fórmula 8, quando tratados com uma base tal como, porém sem se limitar, a carbonato de potássio e um composto de fórmula 7 sob condições de aquecimento num solvente tal como, porém sem se limitar, a 2-butanona, THF ou acetonitrila, irão proporcionar os compostos de Fórmula 9. Os compostos de fórmula 9, quando tratados com os compostos de Fórmula 5, sob condições de aquecimento num solvente tal como, porém sem se limitar, a ácido acético glacial, irão proporcionar compostos de fórmula 10 os quais sejam representativos dos compostos da presente invenção, em que

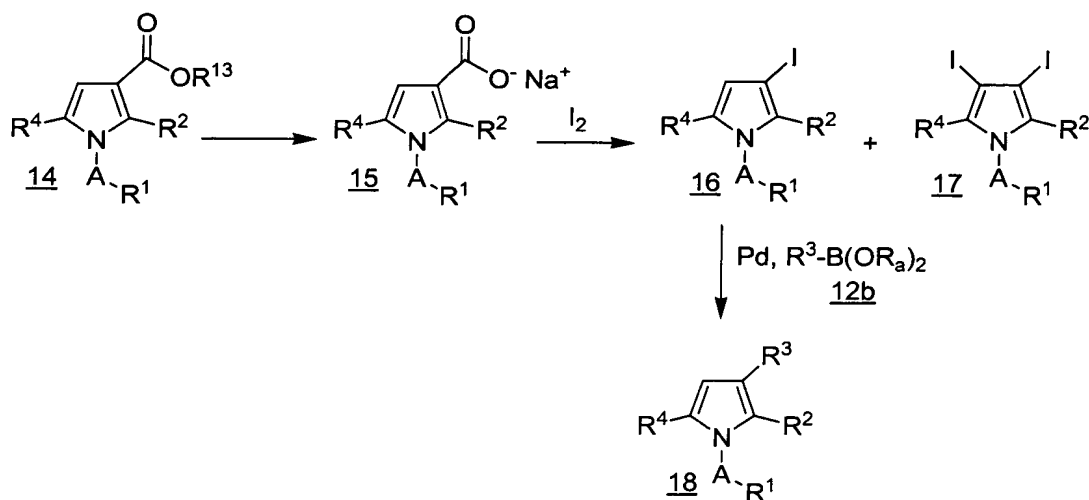
R^{12} é alquil, aril, cicloalquil, heteroaril e OR^{13} .

Esquema 3



Os compostos de fórmula **10**, os quais podem ser obtidos através dos métodos esboçados no Esquema 2, quando tratados com iodo (I_2) num solvente tal como, porém sem se limitar, a DMF, irão proporcionar compostos de fórmula **11**. Os compostos de fórmula **11**, quando tratados com ácido borônico ou éster de fórmula **12a**, em que R^5 é aril, heteroaril ou heteroaril bicíclico, R_a é hidrogênio ou alquil, e um catalisador de paládio tal como, porém sem se limitar a acetato de paládio suspenso num solvente tal como, porém sem se limitar a etanol, juntamente com uma solução aquosa de base tal como, porém sem se limitar, a Cs_2CO_3 aquoso 1M sob condições de aquecimento ou aquecimento por microondas, irão proporcionar compostos de fórmula **13** os quais sejam representativos dos compostos da presente invenção.

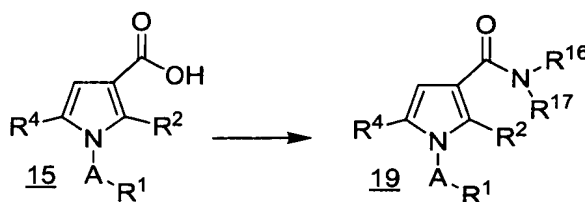
Esquema 4



Conforme esboçado no Esquema 4, os compostos de Fórmula **14**, os quais podem ser obtidos de acordo com o procedimento esboçado no Esquema 1 ou 2, em que R^3 é $C(O)R^{12}$ e R^{12} é $-OR^{13}$ e R^{13} é alquil, quando tratados com reagentes tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio em solventes tais como álcool aquoso ou

THF aquoso, irão proporcionar os sais correspondentes dos compostos de fórmula 15. Os compostos de fórmula 15, quando tratados com iodo em solventes tais como DNF de acordo com as condições conhecidas por uma pessoa versada na técnica, irão proporcionar compostos de fórmula 16 geralmente obtidos como uma mistura juntamente com os compostos de fórmula 17. Os compostos de fórmula 16, os quais podem ser separados dos compostos de fórmula 17 através de métodos cromatográficos ou outros métodos conhecidos pelas pessoas versadas na técnica, quando tratados com compostos de fórmula 12b, em que R^3 é aril, heteroaril ou heteroaril bicíclico, R_a é hidrogênio ou alquil, e um catalisador de paládio tal como, porém sem se limitar a acetato de paládio suspenso num solvente tal como, porém sem se limitar, a etanol juntamente com uma solução aquosa de uma base tal como, porém sem se limitar, a Cs_2CO_3 aquoso 1M sob condições de aquecimento ou aquecimento por microondas, irão proporcionar os compostos de fórmula 18, os quais são representativos dos compostos da presente invenção.

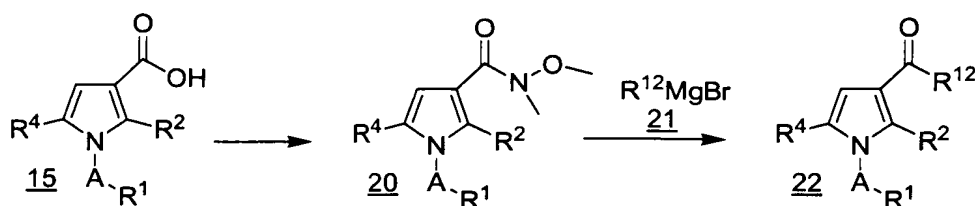
Esquema 5



Conforme esboçado no Esquema 5, os compostos de Fórmula 15, os quais são obtidos conforme esboçado no Esquema 4, quando tratados com aminas de fórmula $(R^{16}R^{17})NH$, em que R^{16} e R^{17} são conforme descrito para os compostos de fórmula (I) de acordo com as condições conhecidas para converter ácidos carboxílicos em amidas conforme é conhecido por uma pessoa versada na técnica, irá fornecer os compostos de fórmula 19, os quais são representativos dos compostos da presente invenção quando R^3 é $C(O)R^{12}$ e R^{12} é $(R^{16}R^{17})N-$. Exemplos das condições usadas para converter os compostos de fórmula 15 nos compostos de fórmula 19 incluem o tratamento dos compostos de Fórmula 15 com reagentes tais como, porém sem se limitar, a cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 1,3-dicicloexilcarbodiimida (DCC), cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl) e tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) juntamente com reagentes auxiliares tais como 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (HOAT) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) em solventes tais como, porém sem se limitar, a diclorometano e THF. Adicionalmente, uma mistura dos compostos de fórmula 15 e dos compostos de fórmula $(R^{16}R^{17})NH$ pode ser tratada com PS-DCC (DCC suportado em polímero) e HOBT em solventes tal como DMA sob condições de

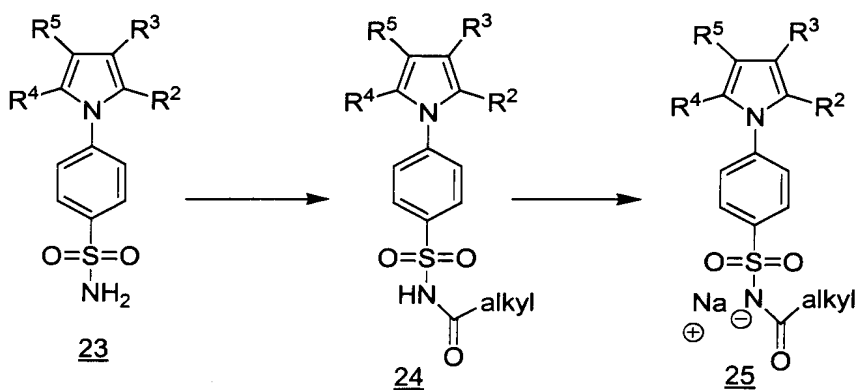
aquecimento em microondas para fornecer os compostos de fórmula 19.

Esquema 6



Conforme esboçado no Esquema 6, os compostos de Fórmula 15 também podem ser tratados usando as condições demonstradas no Esquema 5 na presença de *N,O*-dimetilidroxilamina para fornecer os compostos de fórmula 20. Alternativamente, os compostos de fórmula 15 podem também ser convertidos nos seus cloretos de ácido correspondentes de acordo com as condições conhecidas por uma pessoa versada na técnica ou pelo tratamento com cloreto de oxalila em THF juntamente com uma quantidade catalítica de DMF seguido por tratamento com cloridrato de *N,O*-dimetilidroxilamina e trietilamina em THF para proporcionar compostos de fórmula 20. O grupo amida Weinreb dos compostos de fórmula 20, quando tratados com reagentes de Grignard de fórmula 21, irá proporcionar os compostos de fórmula 22, os quais são representativos dos compostos da presente invenção, em que R^{12} é alquil, aril, cicloalquil ou heteroaril.

Esquema 7



Conforme contemplado no escopo dessa invenção, os compostos de fórmula (I) podem existir como promedicamentos, conforme esboçado no Esquema 7. Os compostos de fórmula 23 são representativos dos compostos da presente invenção, quando A é fenil, R^1 é SO_2R^{10} , R^{10} é $NR^{11a}R^{11b}$ e R^{11a} e R^{11b} são hidrogênio. Os compostos de fórmula 23, quando tratados com um anidrido alquilcarbonil tal como, porém sem se limitar, a etil ou propilcarboxianidrido, na presença de uma base tal como, porém sem se limitar a trietilamina

num sovente tal como, porém sem se limitar a THF, irá fornecer compostos de fórmula 24 os quais são considerados como promedicamentos dos compostos de origem sob o escopo dos compostos de fórmula (I). Além disso, os compostos de fórmula 24, quando tratados com uma base mineral tal como hidróxido de sódio, irão proporcionar os compostos de fórmula 25, os quais são considerados como sais dos compostos de fórmula (I).

Além disso, grupos protetores de nitrogênio podem ser usados para proteger grupos amina durante a síntese dos compostos de fórmula (I) ou (II). Tais métodos, e alguns grupos protetores de nitrogênio adequados, estão descritos em Greene e Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999). Por exemplo, grupos protetores de nitrogênio adequados incluem, porém não estão limitados, a terc-butoxicarbonil (Boc), benziloxicarbonil (Cbz), benzil (Bn), acetil e trifluoracetil. Mais particularmente, o grupo protetor Boc pode ser removido pelo tratamento com um ácido, tal como ácido trifluoracético ou ácido clorídrico. Os grupos protetores Cbz e Bn podem ser removidos por hidrogenação catalítica e os grupos protetores acetil e trifluoracetil podem ser removidos por uma variedade de condições incluindo o uso de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio em solventes aquosos, orgânicos ou alcoólicos ou em misturas suas.

Os compostos e intermediários da invenção podem ser isolados e purificados por métodos em conhecidos pelas pessoas versadas na técnica de síntese orgânica. Exemplos de métodos convencionais para isolar e purificar compostos podem incluir, porém não estão limitados, a cromatografia em suportes sólidos tais como em sílica gel, alumina ou sílica derivatizada com grupos alquilsilano, por recristalização em temperaturas altas ou baixas com um pré-tratamento opcional com carbono ativado, cromatografia em camada fina, destilação em várias pressões, sublimação sob vácuo e trituração, conforme descrito, por exemplo, em "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edição (1989), de Furniss, Hannaford, Smith e Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

Composições da invenção

A invenção também proporciona composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável. As composições compreendem compostos da invenção formulados juntamente com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos. As composições farmacêuticas podem ser formulados para administração oral na forma sólida ou líquida, para injeção parenteral ou para administração retal.

O termo "veículo farmacêuticamente aceitável", conforme aqui utilizado, significa um enchimento, diluente, material encapsulante ou formulação auxiliar de qualquer tipo não-tóxica, sólida inerte, semi-sólida ou líquida de qualquer tipo. Alguns exemplos de materiais os quais podem servir como veículos farmacêuticamente aceitáveis são açúcares tais como lactose, glicose e sacarose; amidos tais como amido de milho e amido de batata; celulose e

seus derivados tais como carboximetilcelulose sódica, etilcelulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; manteiga de cacau e ceras supositórias; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis; tal como propilenoglicol; ésteres tais como oleato de etila e laurato de etila; agar; agentes tamponantes tal como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água sem pirogênio; salina isotônica; solução e Ringer; álcool etílico; e soluções tampões de fosfato, assim como outros lubrificantes compatíveis não-tóxicos tal como laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio, assim como agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçantes, flavorizantes e agentes perfumantes, conservantes e antioxidantes podem também estar presentes na composição, de acordo com o julgamento de uma pessoa versada na técnica de formulações.

As composições farmacêuticas dessa invenção podem ser administradas aos humanos e aos outros mamíferos oralmente, retalmente, intracisternamente, intravaginalmente, intraperitonealmente, topicamente (como em pós, ungüentos e gotas), bucalmente ou como um borrifo oral ou nasal. O termo "parenteralmente", conforme aqui utilizado, se refere aos modos de administração, incluindo infusão e injeção intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intra-esternal, subcutânea e intra-articular.

Composições farmacêuticas para injeção parenteral compreendem soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não-aquosas estéreis farmacêuticamente aceitáveis, e pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Exemplos de carreadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não-aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerol e semelhantes, e suas misturas adequadas), óleos vegetais (tal como óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis tais como oleato de etila ou suas misturas adequadas. A fluidez adequada da composição pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

Essas composições também podem conter adjuvantes tais como agentes conservantes, agentes umidificantes, agentes emulsificantes e agentes dispersantes. A prevenção da ação dos microrganismos pode ser assegurada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e semelhantes. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio e semelhantes. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser ocasionada pelo uso de agentes retardadores da absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

Em alguns casos, para prolongado o efeito de um fármaco, é geralmente desejável

identificar a absorção do fármaco a partir da injeção subcutânea ou intramuscular. Isso pode ser efetuado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com fraca solubilidade em água. A taxa de absorção do fármaco pode depender da sua taxa de dissolução, a qual, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina.

- 5 Alternativamente, uma forma de fármaco parenteralmente administrada pode ser administrada pela dissolução ou suspensão do fármaco num veículo oleoso.

Suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes suspensores, por exemplo, alcoóis isoestearílicos etoxilados, polioxietilenossorbitol e ésteres de sorbitan, celulose microcristalina, metaidróxido de alumínio, bentonita, agar-agar, tragacanto e suas
10 misturas.

Caso desejado, e para uma distribuição mais eficaz, os compostos da invenção podem ser incorporados em sistemas de distribuição de liberação lenta ou alvejada tais como matrizes poliméricas, lipossomas e microesferas. Eles podem ser esterilizados, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias ou pela incorporação de
15 agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis, as quais podem ser dissolvidas em água estéril ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso.

Formas de depósitos injetáveis são feitos pela formação de matrizes microencapsuladas do fármaco em polímeros biodegradáveis, tal como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da proporção do fármaco em relação ao polímero e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis de depósito também são preparadas pelo aprisionamento do fármaco em lipossomas ou microemulsões, os quais sejam compatíveis com os tecidos
20 corporais.

As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis, as quais podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou em outro meio injetável estéril exatamente antes do uso.

30 Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersantes ou umidificantes adequados e agentes suspensores. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril num diluente ou solvente parenteralmente aceitável não-tóxico, tal como numa solução em 1,3-
35 butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, solução de cloreto de sódio isotônica e U.S.P. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio suspensor.

Para esse propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos, tais como ácido oléico, são usados na preparação de injetáveis.

Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, um ou mais compostos da invenção são misturados com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e inerte, tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) enchimentos ou aditivos tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido salicílico; b) ligantes tais como carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia; c) umectantes tal como glicerol; d) agentes desintegrantes tal como agar-agar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico com certos silicatos e carbonato de sódio; e) agentes retardadores de solução tal como parafina; f) aceleradores de absorção tais como compostos quaternários de amônio; g) agentes umidificantes tal como álcool cetílico e monoestearato de glicerol; h) absorventes tais como caulim e barro de bentonita; e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, laurilsulfato de sódio e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes tamponantes.

Composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas como enchimentos em cápsulas de gelatina moles ou duras preenchidas usando lactose ou açúcar de leite, assim como polietilenoglicóis de alto peso molecular.

As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e camadas, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem opcionalmente conter agentes opacificantes e também podem ser de uma composição que elas liberem o(s) ingrediente(s) ativo(s) somente, ou preferencialmente, numa certa parte do trato intestinal de um modo retardado. Exemplos de materiais úteis para a liberação retardada do agente ativo podem incluir substâncias poliméricas e ceras.

Composições para a administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios, os quais podem ser preparados pela mistura dos compostos dessa invenção com veículos não-irritativos adequados, tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou uma cera de supositório, as quais sejam sólidas em temperatura ambiente, porém líquidas na temperatura corporal e, deste modo fundidas no reto ou cavidade vaginal e libera o composto ativo.

Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes

solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (particularmente, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, oliva, castóreo e sésamo), glicerol, álcool tetraidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitan e suas misturas.

Além de diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes tais como agentes umidificantes, agentes emulsificantes e suspensores, adoçantes, flavorizantes e agentes perfumantes.

Formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto dessa invenção incluem ungüentos, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, borrifos, inalantes ou emplastros. Um composto desejado da invenção é misturado sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários, conforme pode ser requerido. Formulações oftálmicas, gotas de ouvido, ungüentos oculares, pós e soluções também são contemplados como estando dentro do escopo dessa invenção.

Os ungüentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo dessa invenção, gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, tragacanto, derivados de celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonitas, ácido silícido, talco e óxido de zinco, ou suas misturas.

Pós e borrifos podem conter, além dos compostos dessa invenção, lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas dessas substâncias. Borrifos podem conter adicionalmente propelentes habituais, tais como clorofluoridrocarbonos.

Os compostos da invenção também podem ser administrados na forma de lipossomas. Conforme é conhecido na técnica, os lipossomos são geralmente derivados de fosfolípídeos ou outras substâncias lipídicas. Os lipossomas são formados por cristais líquidos hidratados mono- u multilamelares que são dispersos num meio aquoso. Qualquer lipídeo metabolizável e fisiologicamente aceitável não-tóxico capaz de formar lipossomas pode ser usado. As presentes composições na forma de lipossoma podem conter, além dos compostos da invenção, estabilizantes, conservantes e semelhantes. Os lipídeos preferidos são os fosfolípídeos naturais e sintéticos e fosfatidilcolinas (lecitinas) usadas separadamente ou em conjunto.

Métodos para formar lipossomas são conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 et seq.

As formas de dosagem para administração tópica de um composto dessa invenção incluem pós, borrifos, ungüentos e inalantes. O composto ativo é misturado sob condições

estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável e quaisquer conservantes, tampões ou propelentes necessários. Formulações oftálmicas, ungüentos para o olho, pós e soluções também são contemplados como estando dentro do escopo dessa invenção. Composições líquidas aquosas da invenção também são particularmente úteis.

5 Os compostos da invenção podem ser usados na forma de sais, ésteres ou amidas farmacêuticamente aceitáveis derivados de ácidos orgânicos ou inorgânicos. O termo "sais, ésteres ou amidas farmacêuticamente aceitáveis", conforme aqui utilizado, inclui sais, zwitterions, ésteres e amidas dos compostos de fórmula (I) os quais são, dentro do escopo do julgamento médico confiável, adequados para uso em contato com os tecidos de
10 humanos e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica demasiada e semelhantes, sejam comensurados com uma proporção benefício/risco aceitável e sejam eficazes quanto ao seu uso tencionado.

O termo "sal farmacêuticamente aceitável" se refere àqueles sais os quais estão, dentro do escopo da do julgamento médico confiável, adequados para uso em contato com
15 os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica demasiada e semelhantes, e sejam comensurados com uma proporção benefício/risco aceitável. Os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos da invenção ou separadamente pela reação de uma função de base livre com um ácido orgânico adequado.

20 Sais de adição de ácido representativos incluem, porém não estão limitados, a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato,
25 pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenossulfonato e undecanoato.

Também os grupos contendo nitrogênio básicos podem ser quaternizados com tais agentes tais como haletos de alquila inferiores, tais como cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila, e butila; dialquilsulfatos tais como sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e
30 diamila; haletos de cadeia longa, tais como cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila; haletos de arilalquila, tais como brometos de benzila e fenetila e outros. Produtos solúveis ou dispersáveis em água ou óleo são, deste modo, obtidos.

Exemplos dos ácidos os quais podem ser empregados para formar sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem tais ácidos inorgânicos, tais como ácido
35 clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e tais ácidos orgânicos, tais como ácido oxálico, ácido maléico, ácido succínico e ácido cítrico.

Sais de adição de base podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e

purificação dos compostos dessa invenção pela reação de uma porção contendo ácido carboxílico com uma base adequada tal como hidróxido, carbonato ou bicarbonato ou um cátion metálico farmaceuticamente aceitável, ou com amônia ou uma amina orgânica primária, secundária ou terciária. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém não
5 estão limitados, a cátions baseados em metais alcalinos ou em metais alalino-terrosos, tais como sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio, e semelhantes, e amônia quaternária não-tóxica e cátions de amina incluindo amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamônio, dimetilamônio, trimetilamônio, trietilamônio, dietilamônio, etilamônio e semelhantes. Outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação
10 de sais de adição de base incluem etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina e piperazina.

O termo "éster farmaceuticamente aceitável", conforme aqui utilizado, se refere aos ésteres dos compostos da invenção os quais se hidrolisam *in vivo* e incluem aqueles que se quebram prontamente no corpo humano para deixar o composto de origem ou um sal seu.
15 Exemplos de ésteres não-tóxicos farmaceuticamente aceitáveis da invenção incluem ésteres alquílicos C₁ a C₆ e ésteres cicloalquílicos C₅ a C₇, embora ésteres alquílicos C₁ a C₄ sejam preferidos. Ésteres dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com os métodos convencionais. Ésteres farmaceuticamente aceitáveis podem ser juntos em grupos hidróxi pela reação do composto que contém o grupo hidróxi com um ácido, tal como ácido
20 clorídrico e um ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, ou com um ácido e um ácido arilcarboxílico tal como ácido benzóico. No caso dos compostos contendo grupos de ácido carboxílico, os ésteres farmaceuticamente aceitáveis são preparados a partir dos compostos contendo os grupos de ácido carboxílico pela reação do composto com base, tal como trietilamina e um haleto de alquila ou trifilato de alquila, por exemplo, com iodeto de metila,
25 iodeto de benzila e iodeto de ciclopentila. Eles também podem ser preparados pela reação do composto contendo o grupo ácido carboxílico com um ácido, tal como ácido clorídrico e um ácido alquilcarboxílico, tal como ácido acético, ou com ácido e um ácido arilcarboxílico, tal como álcool do ácido benzóico, tal como metanol ou etanol.

O termo "amida farmaceuticamente aceitável", conforme aqui utilizado, se refere às
30 amidas não-tóxicas da invenção derivadas de amônia, aminas primárias C₁ a C₆ e dialquilaminas secundárias C₁ a C₆. No caso das aminas secundárias, a amina também pode estar na forma de um heterociclo de 5 ou 6 membros contendo um átomo de nitrogênio. Amidas derivadas de amônia, alquilamidas primárias C₁ a C₃ e dialquilamidas secundárias C₁ a C₂ são preferidas. Amidas dos compostos de fórmula (I) podem ser
35 preparadas de acordo com os métodos convencionais. Amidas farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparadas a partir dos compostos contendo grupos amina primários ou secundários pela reação do composto que contém o grupo amino com um alquil anidrido,

arií anidrido, haíeto de acií ou haíeto de aroíí. No caso dos compostos contendo grupos de ácido carboxílico, as amidas farmacêuticamente aceitáveis são preparadas dos compostos contendo os grupos de ácido carboxílico pela reação do composto com base, tal como trietilamina, um agente de acoplamento tal como dicicloexilcarbodiimida ou carbonildiimidazol, e uma alquilamina, dialquilamina, por exemplo, com metilamina, dietilamina, piperidina.

O termo "promedicamento farmacêuticamente aceitável" ou "promedicamento", conforme aqui utilizado, representa aqueles promedicamentos dos compostos da invenção os quais estão dentro do escopo do julgamento médico confiável, adequados para uso em contato com tecidos de seres humanos e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica demasiada e semelhantes, sejam comensurados com uma proporção benefício/risco aceitável e sejam eficazes quanto ao seu uso tencionado. Os promedicamentos da invenção podem ser rapidamente transformados *in vivo* num composto de origem de fórmula (I), por exemplo, pela hidrólise no sangue. Uma discussão completa fornecida em T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, e em Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

A invenção contempla compostos farmacêuticamente ativos ou quimicamente sintetizados ou formados por biotransformação *in vivo* nos compostos de fórmula (I).

Os compostos, composições e métodos da invenção serão melhor entendidos por referência aos seguintes exemplos e exemplos de referência, os quais são tencionados como uma ilustração e não como uma limitação no escopo da invenção.

EXEMPLOS

Os compostos e processos da invenção serão melhor entendidos por referência aos seguintes exemplos, os quais são tencionados como uma ilustração de e não como uma limitação do escopo da invenção.

Exemplo 1

1-[4-(aminossulfonil)fenil]-5-(4-bromofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Exemplo 1A

2-acetil-4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato de etila

Uma mistura de 2,4'-dibromoacetofenona (3,0 g, 10,8 mmol), acetoacetato de etila (1,48 mL, 10,8 mmol) e carbonato de potássio (4,5 g, 32,4 mmol) foi aquecida em 2-butanona (50 mL) sob refluxo por 24 horas. No esfriamento, a mistura foi filtrada em terra diatomácea e concentrada. O resíduo foi purificado com DCM para proporcionar o composto título como um óleo. NMR ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,30 (3H), 2,10 (3H), 3,19 (2H), 3,75 (1H), 4,15 (2H), 7,50 (2H), 7,81 (2H); MS (ESI) m/z 326/328.

Exemplo 1B

1-[4-(aminossulfonil)fenil]-5-(4-bromofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

Uma mistura do Exemplo 1A (3,3 g, 10,1 mmol) e 4-aminobenzenossulfonamida (1,64 g, 10,1 mmol) em ácido acético glacial (75 mL) foi aquecida até 100 °C por 48 horas. Depois do esfriamento, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Éter (50 mL) foi adicionado ao resíduo e o precipitado foi isolado por filtração. O sólido amarelo pálido foi lavado com éter e seco. NMR ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,32 (3H), 2,20 (3H), 3,50 (2H), 4,27 (2H), 6,85 (1H), 7,30-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 462/464.

Exemplo 25-(4-bromofenil)-2-metil-1-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

O composto título foi preparado de acordo com as condições descritas no Exemplo 1B, substituindo 3-(metilsulfonil)anilina por 4-aminobenzenossulfonamida, RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,32 (3H), 2,20 (3H), 2,85 (3H), 4,27 (2H), 6,99 (1H), 7,30-7,90 (8H), MS (ESI) m/z 461/463.

Procedimento Geral A:

Uma mistura de fenilpirrol substituído com bromo (tal como, porém não limitado ao Exemplo 1 ou 2, 0,1 mmol), ácido borônico (1,3 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,05 eq) e carbonato de sódio aquoso (1 M, 3 eq) em 5 mL de IPA foi aquecida até 60 °C de um dia para o outro. Depois de esfriar e filtrar, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia, eluindo com um gradiente de EtOAc (0 a 25%) em DCM.

Exemplo 3Éster etílico do ácido 5-bifenil-4-il-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 1 e ácido fenilborônico. ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,32 (3H), 2,25 (3H), 3,55 (2H), 4,20 (2H), 6,95 (1H), 7,30-7,90 (13H); MS (ESI) m/z 461 (M+H).

Exemplo 4Éster etílico do ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 1 e ácido p-clorofenilborônico. ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,30 (3H), 2,30 (3H), 3,50 (2H), 4,22 (2H), 7,0 (1H), 7,30-7,90 (12H); MS (ESI) m/z 495 (M+H).

Exemplo 5Éster etílico do ácido 5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 1 e ácido p-metoxifenilborônico. ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,30 (3H), 2,30 (3H), 3,56 (2H), 3,73 (3H), 4,18 (2H), 7,0 (1H), 7,30-7,90 (12H); MS (ESI) m/z 491 (M+H).

Exemplo 6Éster etílico do ácido 5-(3',5'-difluorbifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 1 e ácido 3,5-difluorfenilborônico. $^{\text{nmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,32 (3H), 2,31 (3H), 3,56 (2H), 4,20 (2H), 6,60 (1H), 6,98 (3H), 7,50-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 497 (M+H).

Exemplo 7Éster etílico do ácido 5-(3'-cianobifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 1 e ácido m-cianofenilborônico. $^{\text{nmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,35 (3H), 2,40 (3H), 3,72 (2H), 4,28 (2H), 6,99 (1H), 7,45-7,95 (12H); MS (ESI) m/z 486 (M+H).

Exemplo 8Éster etílico do ácido 5-(4-furan-3-ilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 1 e ácido 3-furilborônico. $^{\text{nmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,34 (3H), 2,50 (3H), 3,70 (2H), 4,28 (2H), 6,35 (1H), 6,89 (1H), 7,44 (2H), 7,54-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 451 (M+H).

Exemplo 9Éster etílico do ácido 2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-5-(4-tiofen-3-ilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 1 e ácido 3-tiofenoborônico. $^{\text{nmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,34 (3H), 2,45 (3H), 4,10 (2H), 4,28 (2H), 6,89 (1H), 7,03 (1H), 7,25 (2H), 7,60-7,93 (8H); MS (ESI) m/z 467 (M+H).

Exemplo 10Éster etílico do ácido 2-metil-5-(4-piridin-4-ilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 1 e ácido 4-piridinilborônico. $^{\text{nmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,40 (3H), 2,40 (3H), 3,89 (2H), 4,18 (2H), 6,89 (1H), 7,60-7,93 (10H), 8,68 (2H); MS (ESI) m/z 462 (M+H).

Exemplo 11Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfanilfenil)-2-metil-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 2 e ácido 4-[1-metil-1H-pirazol]borônico. $^{\text{nmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,40 (3H), 2,40 (3H), 2,85 (2H), 3,80 (3H), 4,28 (2H), 6,90 (1H), 7,54-7,93 (10H), 8,20 (1H), 8,34 (1H); MS (ESI)

m/z 464 (M+H).

Exemplo 12

Éster etílico do ácido 5-[4-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5 O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 2 e ácido 4-[1-benzilpirazolil]borônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,35 (3H), 2,15(3H), 2,85 (3H), 4,28 (2H), 5,01 (2H), 6,80 (1H), 7,05-7,20 (5H), 7,50-7,93 (8H), 8,22 (1H), 8,39 (1H); MS (ESI) m/z 540 (M+H).

Exemplo 13

10 Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-5-(4-piridin-4-ilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 2 e ácido 4-piridinilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,30 (3H), 2,16 (3H), 2,80 (3H), 4,28 (2H), 6,80 (1H), 7,05-7,20 (4H), 7,50-8,82 (8H); MS (ESI) m/z 461 (M+H).

15 Exemplo 14

Éster etílico do ácido 5-[4-(5-cianopiridin-3-il)-fenil]-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 2 e ácido 5-cianopiridin-3-ilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,35 (3H), 2,21 (3H), 2,83 (3H), 4,25 (2H), 6,90 (1H), 7,05-7,20 (4H), 7,50-7,95 (4H), 8,70 (1H), 9,20 (1H), 9,35 (1H); MS (ESI) m/z 486 (M+H).

Exemplo 15

Éster etílico do ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25 O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 2 e ácido 4-clorofenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,31 (3H), 2,20 (3H), 2,80 (3H), 4,35 (2H), 6,89 (1H), 7,33-7,91 (12H); MS (ESI) m/z 494 (M+H).

Exemplo 16

30 Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilfenil)-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 2 e ácido 4-metoxifenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,31 (3H), 2,20 (3H), 2,80 (3H), 3,70 (3H), 4,35 (2H), 6,80(1H), 6,85-7,40 (4H), 7,50-7,91 (8H); MS (ESI) m/z 490 (M+H).

Exemplo 17

35 Éster etílico do ácido 5-(4'-cianobifenil-4-il)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral A, usando o Exemplo 2 e ácido 4-cianofenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,31 (3H), 2,20 (3H), 2,80 (3H), 4,35 (2H), 6,80 (1H), 7,50-7,90 (12H); MS (ESI) m/z 485 (M+H).

Exemplo 18

5 Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-5-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma mistura do Exemplo 2 (0,05 g, 0,108 mmol), morfolina (0,023 g, 0,24 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,002 g), BINAP (0,0035 g) e terc-butóxido de sódio (0,017 g) em 5 mL de tolueno foi aquecida a 90 °C e agitada por 18 horas. Depois do esfriamento, a mistura foi
10 filtrada através de terra diatomácea, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia flash usando gradiente de acetato de etila (0 – 50%) em DCM para proporcionar o composto título. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,31 (3H), 2,20 (3H), 2,80 (3H), 3,1 (4H), 3,70 (4H), 4,25 (2H), 6,71 (2H), 6,80(1H), 7,30-7,90 (6H); MS (ESI) m/z 469 (M+H).

Exemplo 19

15 Éster etílico do ácido 2-metil-5-(4-pentilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Exemplo 19A

Éster etílico do ácido 3-oxo-2-[2-oxo-2-(4-pentil-fenil)-etil]-butírico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1A, substituindo 2-bromo-1-(4-pentilfenil)etan-1-ona por 2,4'-dibromoacetofenona, MS (DCI) m/z
20 319 (M+H), 336 (M+NH₄).

Exemplo 19B

Éster etílico do ácido 2-metil-5-(4-pentilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 19A pelo Exemplo 1A. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 0,90-1,32 (6H), 1,35 (3H), 1,66 (2H), 2,30(3H), 2,62 (3H), 3,80 (2H), 4,38 (2H), 6,85 (1H), 7,18 (2H), 7,40 (2H), 7,52-7,93 (4H); MS (ESI) m/z 455 (M+H).

Exemplo 20

30 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-[4-(piperidino-1-sulfonil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

Exemplo 20A

Éster etílico do ácido 2-[2-(4-clorofenil)-2-oxo-etil]-3-oxobutírico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1A, substituindo 2-bromo-1-(4-clorofenil)-etanona por 2,4'-dibromoacetofenona. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$
35 (CDCl_3) δ ppm 1,31 (3H), 2,20 (3H), 3,32 (2H), 3,75 (1H), 4,05 (2H), 7,35 (2H), 7,83 (2H); MS

(ESI) m/z 283 (M+H).

Exemplo 20B

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-[4-(piperidino-1-sulfonil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

5 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 20A pelo exemplo 1A e 4-(piperidino-1-sulfonil)-fenilamina por 4-aminobenzenossulfonamida. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl₃) δ ppm 1,30 (3H), 1,55 (6H), 2,25 (3H), 2,42 (4H), 4,20 (2H), 6,89 (1H), 7,30-7,44 (4H), 7,49-7,92 (4H); MS (ESI) m/z 487 (M+H).

Exemplo 21

10 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(4-dimetilsulfamoilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 20A pelo exemplo 1A e substituindo 4-amino-*N,N*-dimetilbenzenossulfonamida por 4-aminobenzenossulfonamida, $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl₃) δ ppm 1,31 (3H), 2,15 (3H), 2,47 (6H), 4,29 (2H), 6,90 (1H), 7,33-7,82 (8H); MS (ESI) m/z 447 (M+H).

Exemplo 22

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(pirrolidino-1-sulfonil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

20 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 20A pelo exemplo 1A e substituindo 3-(pirrolidino-1-sulfonil)-fenilamina por 4-aminobenzenossulfonamida. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl₃) δ ppm 1,29 (3H), 1,60 (4H), 2,18 (3H), 2,85 (4H), 4,35 (2H), 6,99 (1H), 7,30-7,80 (8H); MS (ESI) m/z 473 (M+H).

Exemplo 23

5-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

25 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 20A pelo exemplo 1A e substituindo 3-(piperidino-1-sulfonil)-fenilamina por 4-aminobenzenossulfonamida. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl₃) δ ppm 1,29 (3H), 1,60 (6H), 2,40 (3H), 2,85 (4H), 4,35 (2H), 6,99 (1H), 7,30-7,80 (8H); MS (ESI) m/z 487 (M+H).

Exemplo 24

30 1-[3-(aminosulfonil)fenil]-5-(4-clorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 20A pelo exemplo 1A e substituindo 3-aminobenzenossulfonamida por 4-aminobenzenossulfonamida. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl₃) δ ppm 1,33 (3H), 2,15 (3H), 3,40 (2H), 4,25 (2H), 6,82 (1H), 7,30-7,982 (8H); MS (ESI) m/z 419 (M+H).

35 Exemplo 25

5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 20A pelo exemplo 1A e substituindo 4-aminonitrobenzeno por 4-aminobenzenossulfonamida, $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,30 (3H), 2,20 (3H), 4,00 (2H), 6,52-7,00 (5H), 7,33-7,45 (4H); MS (ESI) m/z 385 (M+H).

5 Exemplo 26

Éster etílico do ácido 1-(4-aminofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Numa suspensão do Exemplo 25 (0,09 g, 0,234 mmol) em etanol (5 mL) a -15 °C foi adicionada uma solução de SnCl_2 (0,22 g, 1,172 mmol) em HCl (conc, 1mL). A mistura foi aquecida a 60 °C por 30 minutos. Depois do esfriamento, a mistura foi basificada até pH 12 com uma solução aquosa de KOH (50%) e extraída com DCM (100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto título. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,30 (3H), 2,20 (3H), 4,29 (2H), 6,93 (1H), 7,30-8,20 (8H); MS (ESI) m/z 355 (M+H).

15 Exemplo 27

Éster etílico do ácido 1-(4-azidofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Uma solução de NaNO_2 (0,015 g, 0,216 mmol) em água (1,5 mL) foi adicionada a uma solução esfriada em gelo do Exemplo 26 (0,075 g, 0,212 mmol) em HCl (3 mL, 37% p/v) durante 10 minutos. Uma solução de NaN_3 (0,138 g, 2,12 mmol) em água (0,5 mL) foi adicionada gota a gota com agitação a 0 °C por 10 minutos, e a temperatura da mistura foi deixada elevar até 25 °C. Depois de agotar por mais 20 minutos em temperatura ambiente, a mistura foi extraída com DCM (3 x 25 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para proporcionar o composto título. MS (ESI) m/z 381 (M+H); IR: 2097 cm^{-1} .

25 Exemplo 28

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 20A pelo exemplo 1A. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,31 (3H), 2,25 (3H), 3,42 (2H), 4,20 (2H), 6,89 (1H), 7,30-7,44 (4H), 7,49-7,92 (4H); MS (ESI) m/z 419 (M+H).

30 Exemplo 29

5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de sódio

Exemplo 28 (4,0 g, 9,55 mmol) e NaOH aquoso (5 M, 10 mL) em 50 mL de etanol foram aquecidos até o refluxo por 20 h. Depois de esfriar o precipitado foi separado por filtração e lavado duas vezes com 15 mL de etanol e seco para fornecer o produto como o sal dissódico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (D_2O) δ ppm 2,16(3H), 3,40 (2H), 6,29 (1H), 7,33-7,42 (4H), 7,53-7,98 (4H); MS (ESI) m/z 389/391.

Alternativamente:

O Exemplo 28 (4,19 g, 10 mmol) foi suspenso em etanol (50 mL) e tratado com NaOH aquoso 5 M (10 mL). A mistura foi aquecida em refluxo por 80 minutos. A suspensão foi filtrada para coletar um sólido bege, o qual foi rinsado com etanol, agitado completamente em EtOAc/CH₂Cl₂ 1:1, recoletado por filtração e rinsado com mais EtOAc/CH₂Cl₂ 1:1. O sólido foi seco sob vácuo para proporcionar o produto como o sal dissódico. MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 389/391. ^{mn 1h} (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,67 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,54 (s, 1H), 2,32 (s, 3H).

O sal dissódico (0,94 g) foi dividido entre EtOAc e HCl aquoso 0,5 M (10 mL) com agitação. Os hexanos foram adicionados e a mistura bifásica foi totalmente agitada. A fase orgânica foi separada, lavada com água, seca em Na₂SO₄ e concentrada para proporcionar o ácido livre.

Exemplo 30

N-metóxi-N-metilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-1-[4-(dimetilaminometilenossulfamoil)-fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Exemplo 30A

Cloreto de 5-(4-clorofenil)-1-[4-(dimetilaminometilenossulfamoil)-fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carbonila

Cloreto de oxalila (2 M em DCM, 3,84 mL) foi adicionado gota a gota a 0 °C numa solução do Exemplo 29 (1,5 g, 3,84 mmol) em DCM (25 mL) / DMF (0,5 mL). A mistura foi agitada por 3 horas depois do que a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e usada diretamente para o próximo passo. MS (ESI) m/z 464.

Exemplo 30B

N-metóxi-N-metilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-1-[4-(dimetilaminometilenossulfamoil)-fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Numa mistura fria (0 °C) do Exemplo 30A (1,9 g, 4,64 mmol) e N,O-cloridrato de dimetilhidroxilamina (0,5 g, 5,11 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionado TEA (1,62 mL, 11,6 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por cinco horas, depois do que os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia usando uma mistura de DCM:metanol (95:5) para obter o composto título. ^{mn 1h} (CDCl₃) □ ppm 2,20(3H), 2,47 (6H), 2,74 (3H), 3,39 (3H), 6,20 (1H), 7,33-7,42 (4H), 7,50-7,90 (5H); MS (ESI) m/z 489 (M+H).

Procedimento geral B:

Numa solução de uma amida do ácido N-metil-N-metoxicarboxílico (uma amida de Weinreb tal como o Exemplo 30 ou o Exemplo 40) (0,075 g, 0,153 mmol) em THF seco (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado um reagente de Grignard (5 eq.). A mistura foi aquecida até o refluxo e monitorada por CCF. No completamento (conforme determinado

por CCF) a mistura foi esfriada e foi suprimida pela cautelosa adição de uma solução de cloreto de amônio (saturada, 2 mL), água (5 mL) e extraída com DCM (3 x 30 mL). A fase orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia usando ou DCM ou uma mistura de DCM:EtOAc (4:1).

Exemplo 31

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral B usando o Exemplo 30 e brometo de etilmagnésio (1,0 M em THF). $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,20 (3H), 2,20 (3H), 2,45 (2H), 3,39 (2H), 6,95 (1H), 7,33-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 403 (M+H).

Exemplo 32

4-[5-(4-clorofenil)-3-isobutiril-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral B usando o Exemplo 30 e cloreto de isopropilmagnésio (2,0 M em THF), $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,23 (6H), 2,26 (3H), 2,70 (1H), 3,45 (2H), 6,85 (1H), 7,33-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 417 (M+H).

Exemplo 33

4-[5-(4-clorofenil)-3-ciclopropanocarbonil-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral B usando o Exemplo 30 e brometo de ciclopropilmagnésio (0,50 M em THF). $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 0,75 (4H), 1,10 (1H), 2,26 (3H), 4,85 (2H), 6,85 (1H), 7,05-7,95 (8H); MS (ESI) m/z 415 (M+H).

Exemplo 34

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(4-metilbenzoil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral B usando o Exemplo 30 e brometo de p-tolilmagnésio (1,0 M em THF). $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,26 (3H), 2,35 (3H), 3,55 (2H), 6,75 (1H), 7,25-7,92 (12H); MS (ESI) m/z 465 (M+H).

Exemplo 35

4-[3-(4-cloro-3-metilbenzoil)-5-(4-clorofenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral B usando o Exemplo 30 e brometo de 4-cloro-3-metilfenilmagnésio (1,0 M em THF). $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,20 (3H), 2,30 (3H), 3,80 (2H), 6,90 (1H), 7,34-7,92 (11H); MS (ESI) m/z 499.

Exemplo 36

4-[3-(4-clorobenzoil)-5-(4-clorofenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral B usando o Exemplo 30 e brometo de 4-clorofenilmagnésio (1,0 M em THF). $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,16 (3H), 3,72 (2H), 6,95 (1H), 7,33-7,99 (12H); MS (ESI) m/z 486 (M+H).

Exemplo 37

4-[5-(4-clorofenil)-3-(5-flúor-2-metoxibenzoil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o Procedimento Geral B usando o Exemplo 30 e brometo de 5-flúor-2-metoxifenilmagnésio (0,5 M em THF). $^{\text{rmn}}\text{}^1\text{h}$ (CDCl_3) δ ppm 2,22 (3H), 3,70 (3H), 3,80 (2H), 6,90 (1H), 6,95 (1H), 7,15-7,92 (10H); MS (ESI) m/z 499 (M+H).

Exemplo 38

5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 20A pelo exemplo 1A e substituindo 3-metilsulfonilfenilamina por 4-aminobenzenossulfonamida. $^{\text{rmn}}\text{}^1\text{h}$ (CDCl_3) δ ppm 1,35 (3H), 2,18 (3H), 2,75 (3H), 4,27 (2H), 6,99 (1H), 7,33-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 418 (M+H).

Exemplo 39

Ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

O Exemplo 38 (0,47 g, 1,13 mmol), NaOH (5 M, 1,14 mL) em 30 mL de etanol foi aquecido até o refluxo por 20 horas e, a seguir, esfriado até a temperatura ambiente. O pH da solução foi ajustado para 4 (HCl, 6 M), depois do que ela foi extraída com DCM (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título. $^{\text{rmn}}\text{}^1\text{h}$ (CDCl_3) δ ppm 2,15 (3H), 2,65 (3H), 6,25 (1H), 7,38-7,85 (8H); MS (ESI) m/z 390 (M+H).

Exemplo 40

Metoximetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Exemplo 40A

Cloreto de 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carbonila

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 30A, substituindo o Exemplo 39 pelo exemplo 29. MS (DCI) m/z 408.

Exemplo 40B

N-metóxi-N-metilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 30B, substituindo o Exemplo 40A pelo exemplo 30A. $^{\text{rmn}}\text{}^1\text{h}$ (CDCl_3) δ ppm 2,19 (3H), 2,60 (3H), 2,75 (3H), 3,40 (3H), 6,50 (1H), 7,33-7,85 (8H); MS (ESI) m/z 433 (M+H).

Exemplo 41

1-[5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]propan-1-ona

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento Geral B, usando o Exemplo 40 e brometo de etilmagnésio (1 M em THF). $^{\text{rmn}}\text{}^1\text{h}$ (CDCl_3) δ ppm 1,20 (3H), 2,18

(3H), 2,45 (2H), 2,75 (3H), 6,70 (1H), 7,33-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 402 (M+H).

Exemplo 42

2-metil-1-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, substituindo 2,4'-dibromoacetofenona no Exemplo 1A e 3-(metilsulfonil)anilina por 4-aminobenzenossulfonamida no Exemplo 1B, $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl₃) δ ppm 1,30 (3H), 2,18 (3H), 2,45 (3H), 4,29 (2H), 6,80 (1H), 7,20-7,90 (9H); MS (ESI) m/z 384 (M+H).

Exemplo 43

Éster etílico do ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-etanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Exemplo 43A

1-etanossulfonil-3-nitrobenzeno

Nitrato de potássio foi adicionado em porções numa solução de etilfenilsulfona em HCl concentrado (25 mL) em temperatura ambiente; a seguir a mistura foi aquecida em refluxo por uma hora. Depois do esfriamento, a mistura foi vertida em gelo e o precipitado foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com água gelada (2 x 50 mL) e seco. $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl₃) δ ppm 1,28 (3H), 3,45 (2H), 7,80 (1H), 8,21 (1H), 8,30 (1H), 8,85 (1H); MS (DCI) m/z 216 (M+H).

Exemplo 43B

3-etanossulfonilfenilamina

O Exemplo 43A (0,6 g, 2,78 mmol) foi suspenso em etanol (35 mL) a 0 °C, a seguir uma solução de SnCl₂ (2,64 g, 13,9 mmol) em HCl (concentrado, 10 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60 °C por 30 minutos e esfriada até a temperatura ambiente. O pH da mistura foi ajustado para pH 12 usando uma solução aquosa de KOH (50%) e extraída com DCM (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas até a secura para proporcionar o composto título. $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl₃) δ ppm 1,27 (3H), 3,49 (2H), 4,6 (2H), 7,00-7,40 (4H); MS (DCI) m/z 186 (M+H).

Exemplo 43C

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-etanossulfonilfenilamina)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 20A pelo exemplo 1A e 3-etanossulfonilfenilamina por 4-aminobenzenossulfonamida. $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl₃) δ ppm 1,28 (3H), 1,32 (3H), 2,18 (3H), 3,45 (2H), 4,20 (2H), 6,89 (1H), 7,33-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 432 (M+H).

Exemplo 44

Éster etílico do ácido 1-(3-etanossulfonilfenilamina)-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, substituindo 2,4'-dibromoacetofenona no Exemplo 1A e 3-etanossulfonilfenilamina por 4-aminobenzenossulfonamida no Exemplo 1B. $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,25 (3H), 1,30 (3H), 2,16 (3H), 3,45 (2H), 4,20 (2H), 6,89 (1H), 7,25-7,90 (9H); MS (ESI) m/z 398 (M+H).

5 Exemplo 45

Éster etílico do ácido 2-metil-5-fenil-1-[3-(propano-2-sulfonil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, substituindo acetofenona por 2,4'-dibromoacetofenona no Exemplo 1A e 3-(propano-2-sulfonil)-fenilamina por 4-aminobenzenossulfonamida no Exemplo 1B, $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,33 (3H), 1,33 (6H), 2,18 (3H), 3,34 (1H), 4,20 (2H), 6,80 (1H), 7,20-7,80 (9H); MS (ESI) m/z 412 (M+H).

Exemplo 46

15 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

Exemplo 46A

Éster etílico do ácido 2-benzoil-4-(4-clorofenil)-4-oxobutírico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1A, substituindo 2-bromo-1-(4-clorofenil)-etanona por 2,4'-dibromoacetofenona e substituindo éster etílico do ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico por acetoacetato de etila. $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,31 (3H), 3,10 (2H), 4,12 (2H), 4,45 (1H), 7,35-7,89 (9H); MS (ESI) m/z 345 (M+H).

Exemplo 46B

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico

25 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 46A pelo Exemplo 1A e substituindo 3-metanossulfonilfenilamina por 4-aminobenzenossulfonamida. $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,30 (3H), 2,85 (3H), 4,29 (2H), 6,90 (1H), 7,22-7,90 (13H); MS (ESI) m/z 480 (M+H).

Exemplo 47

30 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-(4-fluorfenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Exemplo 47A

Éster etílico do ácido 4-(4-clorofenil)-2-(4-fluorbenzoil)-4-oxobutírico

35 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1A, substituindo 2-bromo-1-(4-clorofenil)-etanona por 2,4'-dibromoacetofenona e substituindo éster etílico do ácido 3-(4-fluorfenil)-3-oxo-propiónico por acetoacetato de etila. $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$

(CDCl₃) δ ppm 1,30 (3H), 3,05 (2H), 4,12 (2H), 4,45 (1H), 7,05-7,85 (8H); MS (ESI) m/z 363 (M+H).

Exemplo 47B

5 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-(4-fluorfenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 47A pelo Exemplo 1A e substituindo 3-metanossulfonilfenilamina por 4-aminobenzenossulfonamida. ^{mn 1h} (CDCl₃) δ ppm 1,27 (3H), 2,84 (3H), 4,23 (2H), 6,92 (1H), 7,02-7,90 (12H); MS (ESI) m/z 498 (M+H).

10 Exemplo 48

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

Exemplo 48A

Éster etílico do ácido 4-(4-clorofenil)-2-(2-fluorbenzoil)-4-oxobutírico

15 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1A, substituindo 2-bromo-1-(4-clorofenil)-etanona por 2,4'-dibromoacetofenona e substituindo éster etílico do ácido 3-(2-fluorfenil)-3-oxo-propionico por acetoacetato de etila. ^{mn 1h} (CDCl₃) δ ppm 1,30 (3H), 3,05 (2H), 4,12 (2H), 4,45 (1H), 7,00-7,80 (8H); MS (ESI) m/z 363(M+H).

20 Exemplo 48B

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 48A pelo Exemplo 1A e substituindo 3-metanossulfonilfenilamina por 25 4-aminobenzenossulfonamida. ^{mn 1h} (CDCl₃) δ ppm 1,34 (3H), 2,80 (3H), 4,29 (2H), 6,90 (1H), 7,02-7,90 (12H); MS (ESI) m/z 498 (M+H).

Exemplo 49

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-etil-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

30 Exemplo 49A

Éster etílico do ácido 2-[2-(4-clorofenil)-2-oxo-etil]-3-oxopentanóico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1A, substituindo 2-bromo-1-(4-clorofenil)-etanona por 2,4'-dibromoacetofenona e substituindo éster etílico do ácido 3-oxopentanóico por acetoacetato de etila. ^{mn 1h} (CDCl₃) δ ppm 1,10 35 (3H), 1,30 (3H), 2,49 (2H), 3,18 (2H), 3,70 (1H), 4,12 (2H), 7,35-7,80 (4H); MS (ESI) m/z 297 (M+H).

Exemplo 49BÉster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-etil-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 49A pelo Exemplo 1A e substituindo 3-metanossulfonilfenilamina por 4-aminobenzenossulfonamida. $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,20 (3H), 1,34 (3H), 2,55 (2H), 2,83 (3H), 4,30 (2H), 6,81 (1H), 7,30-7,80 (8H); MS (ESI) m/z 432 (M+H).

Exemplo 50

10 Éster benzílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Exemplo 50AÉster benzílico do ácido 2-[2-(4-clorofenil)-2-oxo-etil]-3-oxobutírico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1A, substituindo 2-bromo-1-(4-clorofenil)-etanona por 2,4'-dibromoacetofenona e substituindo éster benzílico do ácido 3-oxobutírico por acetoacetato de etila. $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,10 (3H), 3,18 (2H), 3,72 (1H), 5,12 (2H), 7,25-7,83 (9H); MS (ESI) m/z 345 (M+H).

Exemplo 50B

20 Éster benzílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1B, substituindo o Exemplo 50A pelo Exemplo 1A e substituindo 3-metanossulfonilfenilamina por 4-aminobenzenossulfonamida. $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,20 (3H), 2,85 (3H), 5,50 (2H), 6,85 (1H), 7,20-7,80 (13H); MS (ESI) m/z 480 (M+H).

Procedimento Geral C:

25 Uma mistura de aldeído, vinil cetona (1,1 eq.), brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazólio (0,15 eq) e TEA (1,5 eq) foi aquecida em etanol (2,5 M) em refluxo por 20 horas. Depois do esfriamento, a mistura foi diluída com DCM e lavada com uma solução de NH_4Cl e, a seguir, com bicarbonato de sódio aquoso (solução 10%), seca usando sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tipicamente purificado por cromatografia flash usando um gradiente de acetato de etila (0 a 40%) em DCM.

Procedimento Geral D:

35 1,4-diona obtida do Procedimento Geral C, uma amina (1,3 eq.) e ácido p-toluenossulfônico (0,05 eq.) foram aquecidos em tolueno em refluxo por 24 horas. Depois do esfriamento, a mistura foi diluída com DCM e lavada com uma solução de HCl (1 M) e bicarbonato de sódio (solução 10%), seca usando sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo por ser purificado por cromatografia eluindo com um gradiente de acetato de etila (0 – 40%) em DCM.

Exemplo 511-(4-metanossulfonilfenil)-2-metil-5-fenil-1H-pirrolExemplo 51A1-fenilpentano-1,4-diona

5 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral C, usando benzaldeído e but-3-en-2-ona. $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,10 (3H), 2,63 (2H), 2,85 (2H), 7,30-7,80 (5H); MS (DCI) m/z 177 (M+H).

Exemplo 51B1-(4-metanossulfonilfenil)-2-metil-5-fenil-1H-pirrol

10 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral δ usando o Exemplo 51A e p-metanossulfonilfenilamina. $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,15 (3H), 2,83 (3H), 6,10 (1H), 6,20 (1H), 7,22-7,98 (9H); MS (ESI) m/z 312 (M+H).

Exemplo 521-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-5-fenil-1H-pirrol

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 51A e m-metanossulfonilfenilamina. $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,18 (3H), 2,80 (3H), 6,12 (1H), 6,24 (1H), 7,22-7,98 (9H); MS (ESI) m/z 312 (M+H).

Exemplo 531-(3-etanossulfonilfenil)-2-metil-5-fenil-1H-pirrol

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 51A e m-etanossulfonilfenilamina. $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,30 (3H), 2,16 (3H), 3,45 (2H), 6,10 (1H), 6,25 (1H), 7,25-7,99 (9H); MS (ESI) m/z 326 (M+H).

Exemplo 544-(2-metil-5-fenilpirrol-1-il)-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 51A e p-aminobenzenossulfonamida. $^{\text{rmn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,15 (3H), 4,00 (2H), 6,10 (1H), 6,20 (1H), 7,20-7,98 (9H); MS (ESI) m/z 313 (M+H).

Exemplo 552-(4-clorofenil)-1-(4-metanossulfonilfenil)-5-metil-1H-pirrolExemplo 55A1-(4-clorofenil)-pentano-1,4-diona

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral C, usando 4-clorobenzaldeído e but-3-en-2-ona. $^{\text{rmn}}\text{}^1\text{h}$ (CDCl_3) δ ppm 2,15 (3H), 2,60 (2H), 2,87 (2H), 7,35-7,83 (4H); MS (DCI) m/z 211 (M+H).

Exemplo 55B

5 2-(4-clorofenil)-1-(4-metanossulfonilfenil)-5-metil-1H-pirrol

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 55A e p-metanossulfonilfenilamina. $^{\text{rmn}}\text{}^1\text{h}$ (CDCl_3) δ ppm 2,15 (3H), 2,83 (3H), 6,10 (1H), 6,20 (1H), 7,22-7,98 (8H); MS (ESI) m/z 346 (M+H).

10 Exemplo 56

2-(4-clorofenil)-1-(3-etanossulfonilfenil)-5-metil-1H-pirrol

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 55A e m-etanossulfonilfenilamina. $^{\text{rmn}}\text{}^1\text{h}$ (CDCl_3) δ ppm 1,28 (3H), 2,16 (3H), 3,40 (2H), 6,14 (1H), 6,22 (1H), 7,35-7,95 (8H); MS (ESI) m/z 360 (M+H).

Exemplo 57

2-(4-clorofenil)-5-metil-1-[3-(propano-2-sulfonil)-fenil]-1H-pirrol

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 55A e m-isopropilssulfonilfenilamina. $^{\text{rmn}}\text{}^1\text{h}$ (CDCl_3) δ ppm 1,28 (6H), 2,16 (3H), 3,40 (1H), 6,14 (1H), 6,22 (1H), 7,35-7,95 (8H); MS (ESI) m/z 374 (M+H).

Exemplo 58

2-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-5-metil-1H-pirrol

25 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 55A e m-metilsulfonilfenilamina. $^{\text{rmn}}\text{}^1\text{h}$ (CDCl_3) δ ppm 2,16 (3H), 2,85 (3H), 6,04 (1H), 6,20 (1H), 7,35-7,95 (8H); MS (ESI) m/z 346 (M+H).

Exemplo 59

4-[2-(4-clorofenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

30 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 55A e p-aminossulfonilfenilamina. $^{\text{rmn}}\text{}^1\text{h}$ (CDCl_3) δ ppm 2,10 (3H), 4,05 (2H), 6,12 (1H), 6,17 (1H), 7,30-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 347 (M+H).

Exemplo 60

35 2-(4-clorofenil)-5-metil-1-(4-metilsulfanilfenil)-1H-pirrol

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no

Procedimento Geral D, usando o Exemplo 55A e p-metilsulfanilfenilamina. ^{nmn 1h}
(CDCl₃)δppm 2,15 (3H), 2,50(3H), 6,15 (1H), 6,29 (1H), 7,20-7,40 (8H); MS (ESI) m/z 314 (M+H).

Exemplo 61

5 2-(4-clorofenil)-5-metil-1-(4-trifluormetilsulfanilfenil)-1H-pirrol

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 55A e p-trifluormetilsulfanilfenilamina. ^{nmn 1h}
(CDCl₃)δppm 2,15 (3H), 6,10 (1H), 6,19 (1H), 7,22-7,50 (8H); MS (ESI) m/z 368 (M+H).

Exemplo 62

10 5-[2-(4-clorofenil)-5-metilpirrol-1-il]-2-metilbenzotiazol

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 55A e 2-metilbenzotiazol-5-ilamina. ^{nmn 1h}
(CDCl₃)δppm 2,19 (3H), 2,75 (3H), 6,14 (1H), 6,25 (1H), 7,32-8,20 (7H); MS (ESI) m/z 339 (M+H).

15 Exemplo 63

1-{4-[2-(4-clorofenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonil}-piperidina

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 55A e p-piperidinilsulfonilfenilamina. ^{nmn 1h}
(CDCl₃)δppm 1,40-1,60 (6H), 2,20 (3H), 2,92 (4H), 6,18 (1H), 6,35 (1H), 7,03-7,90 (8H); MS
20 (ESI) m/z 415 (M+H).

Exemplo 65

4-[2-(4-clorofenil)-5-metilpirrol-1-il]-N-metilbenzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 55A e p-amino-N-metilsulfonilfenilamina. ^{nmn 1h}
25 (CDCl₃)δppm 2,20 (3H), 2,45 (3H), 3,05 (1H), 6,15 (1H), 6,25 (1H), 7,33-7,82 (8H); MS (ESI)
m/z 361 (M+H).

Exemplo 66

4-[2-(4-fluorfenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

Exemplo 66A

30 1-(4-fluorfenil)-pentano-1,4-diona

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral C, usando 4-fluorbenzaldeído e but-3-en-2-ona. ^{nmn 1h} (CDCl₃)δppm 2,15 (3H), 2,60 (2H), 2,87 (2H), 7,05-7,87 (4H); MS (DCI) m/z 195 (M+H).

Exemplo 66B

35 4-[2-(4-fluorfenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no

Procedimento Geral D, usando o Exemplo 66A e p-aminossulfonilfenilamina. ^{rmn 1h}
(CDCl₃) δ ppm 2,18 (3H), 4,71 (2H), 6,13 (1H), 6,34 (1H), 7,05-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 331 (M+H).

Exemplo 67

5 3-[2-(4-fluorfenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 66A e m-aminossulfonilfenilamina. ^{rmn 1h}
(CDCl₃) δ ppm 2,18 (3H), 2,50 (2H), 6,10 (1H), 6,22 (1H), 7,03-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 331 (M+H).

10 Exemplo 68

4-[2-(4-fluorfenil)-5-metilpirrol-1-il]-N,N-dimetilbenzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 66A e p-amino-N,N-dimetilsulfonilfenilamina. ^{rmn 1h}
(CDCl₃) δ ppm 2,18 (3H), 2,47 (6H), 6,10 (1H), 6,30 (1H), 7,03-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 359 (M+H).

15 Exemplo 69

4-[2-(4-fluorfenil)-5-metilpirrol-1-il]-N-metilbenzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 66A e p-amino-N-metilsulfonilfenilamina. ^{rmn 1h}
(CDCl₃) δ ppm 2,16 (3H), 2,40 (3H), 3,95 (1H), 6,05 (1H), 6,35 (1H), 7,03-7,82 (8H); MS (ESI) m/z 345 (M+H).

Exemplo 70

4-[2-metil-5-(3-trifluormetilfenil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida

Exemplo 70A

25 1-(3-trifluormetilfenil)-pentano-1,4-diona

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral C, usando 3-trifluormetilbenzaldeído e but-3-en-2-ona. ^{rmn 1h}
(CDCl₃) δ ppm 2,12 (3H), 2,68 (2H), 2,81 (2H), 7,27-8,00 (4H); MS (DCI) m/z 245 (M+H).

Exemplo 70B

30 4-[2-metil-5-(3-trifluormetilfenil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 70A e p-aminossulfonilfenilamina. ^{rmn 1h}
(CDCl₃) δ ppm 2,17 (3H), 4,09 (2H), 6,10 (1H), 6,27 (1H), 7,25-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 381 (M+H).

Exemplo 71

3-[2-metil-5-(3-trifluormetilfenil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 70A e m-aminossulfonilfenilamina. ^{nmn 1h} (CDCl₃)δppm 2,14 (3H), 3,00 (2H), 6,10 (1H), 6,27 (1H), 7,25-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 381 (M+H).

Exemplo 72N,N-dimetil-4-[2-metil-5-(3-trifluormetilfenil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 70A e p-amino-N,N-dimetilsulfonilfenilamina, ^{nmn 1h} (CDCl₃)δppm 2,10 (3H), 2,52 (6H), 6,18 (1H), 6,25 (1H), 7,23-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 409 (M+H).

Exemplo 73N-metil-4-[2-metil-5-(3-trifluormetilfenil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 70A e p-amino-N-metilsulfonilfenilamina. ^{nmn 1h} (CDCl₃)δ ppm 2,17 (3H), 2,40 (3H), 3,45 (1H), 6,01 (1H), 6,19 (1H), 7,23-7,80 (8H); MS (ESI) m/z 395 (M+H).

Exemplo 744-(2-metil-5-o-tolilpirrol-1-il)-benzenossulfonamidaExemplo 74A1-o-tolil-pentano-1,4-diona

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral C, usando 2-metilbenzaldeído e but-3-en-2-ona. ^{nmn 1h} (CDCl₃)δppm 2,12 (3H), 2,35 (3H), 2,65 (2H), 2,81 (2H), 7,14-7,77 (4H); MS (m/z) 191 (M+H).

Exemplo 74B4-(2-metil-5-o-tolilpirrol-1-il)-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral D, usando o Exemplo 74A e p-aminossulfonilfenilamina. ^{nmn 1h} (CDCl₃)δppm 2,15 (3H), 2,35 (3H), 4,50 (2H), 6,10 (1H), 6,20 (1H), 7,15-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 327 (M+H).

Exemplo 754-(2-Bifenil-4-il-5-metilpirrol-1-il)-benzenossulfonamidaExemplo 75A1-bifenil-4-ilpentano-1,4-diona

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral C, usando 4-bifenilcarboxaldeído e but-3-en-2-ona, ^{nmn 1h} (CDCl₃)δppm

2,08 (3H), 2,65 (2H), 2,83 (2H), 7,22-7,97 (9H); MS (DCI) m/z 253 (M+H).

Exemplo 75B

4-(2-bifenil-4-il-5-metilpirrol-1-il)-benzenosulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no
5 Procedimento Geral D, usando o Exemplo 75A e *p*-aminossulfonilfenilamina. ^{nmn 1h}
(CDCl₃) δppm 2,20 (3H), 4,09 (2H), 6,18 (1H), 6,29 (1H), 7,22-7,90 (13H); MS (ESI) m/z 389
(M+H).

Exemplo 76

4-(2-metil-5-*m*-tolilpirrol-1-il)-benzenosulfonamida

10 Meta-metilbenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o
procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto
resultante às condições esboçadas no Procedimento Geral D, juntamente com *p*-
aminossulfonilfenilamina para obter o composto título. ^{nmn 1h} (CDCl₃) δppm 2,15 (3H), 2,05
(3H), 4,90 (2H), 6,10 (1H), 6,30 (1H), 6,89-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 327 (M+H).

15 Exemplo 77

4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenosulfonamida

2,4-diclorobenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o
procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto
resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com *p*-
20 aminossulfonilfenilamina para obter o composto título. ^{nmn 1h} (CDCl₃) δppm 2,20 (3H), 4,82
(2H), 6,12 (1H), 6,35 (1H), 7,15-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 381/383.

Exemplo 78

1-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenosulfonil}-piperidina

2,4-diclorobenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o
25 procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto
resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com *p*-
piperidinilsulfonilfenilamina para obter o composto título. ^{nmn 1h} (CDCl₃) δppm 1,50 (6H), 2,10
(3H), 2,80 (4H), 6,08 (1H), 6,35 (1H), 7,33-7,90 (7H); MS (ESI) m/z 449/451 (M+H).

Exemplo 79

30 4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-metilpirrol-1-il]-*N*-metilbenzenosulfonamida

2,4-diclorobenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o
procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto
resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com *p*-amino-*N*-
metilsulfonilfenilamina para obter o composto título. ^{nmn 1h} (CDCl₃) δppm 2,20 (3H), 2,65 (3H),
35 4,25 (1H), 6,15 (1H), 6,25 (1H), 7,03-7,82 (7H); MS (ESI) m/z 395/397 (M+H).

Exemplo 80

4-[2-(4-bromofenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

4-bromobenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com p-aminossulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,15 (3H), 4,81(2H), 6,15 (1H), 6,29(1H), 6,95-7,85 (8H); MS (ESI) m/z 391/393 (M+H).

Exemplo 813-[2-(4-bromofenil)-5-metilpirrol-1-il]-N-metilbenzenossulfonamida

4-bromobenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com m-amino-N-metilsulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,15 (3H), 2,65 (3H), 4,28 (1H), 6,15(1H), 6,35 (1H), 6,85-7,82 (8H); MS (ESI) m/z 405/407 (M+H).

Exemplo 821-{4-[2-(3-bromofenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonil}-piperidina

3-bromobenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com p-piperidinilsulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,45-1,60 (6H), 2,18 (3H), 3,05 (4H), 6,18 (1H), 6,40 (1H), 7,05-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 459/461 (M+H).

Exemplo 831-{4-[2-(2-fluorfenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonil}-piperidina

2-fluorbenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com p-piperidinilsulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,42-1,65 (6H), 2,15 (3H), 2,95 (4H), 6,15 (1H), 6,40 (1H), 6,65-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 399 (M+H).

Exemplo 844-[2-(2-fluorfenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

2-fluorbenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com p-aminossulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,18 (3H), 4,71 (2H), 6,13 (1H), 6,34 (1H), 7,05-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 331 (M+H).

Exemplo 851-{4-[2-(2-fluorfenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonil}-piperidina

2-fluorbenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com p-piperidinilsulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,50 (6H), 2,21 (3H), 2,85 (4H), 6,15 (1H), 6,25 (1H), 7,03-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 399 (M+H).

Exemplo 86

4-[2-(3-fluorfenil)-5-metilpirrol-1-il]-N-metilbenzenossulfonamida

3-fluorbenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com m-amino-N-metilsulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,15 (3H), 2,65 (3H), 4,20 (1H), 6,15 (1H), 6,40 (1H), 6,65-7,85 (8H); MS (ESI) m/z 345 (M+H).

Exemplo 87

4-[2-(2-clorofenil)-5-metilpirrol-1-il]-N-metilbenzenossulfonamida

2-clorobenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com m-amino-N-metilsulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,20 (3H), 2,65 (3H), 4,25 (1H), 6,15 (1H), 6,35 (1H), 7,03-7,75 (8H); MS (ESI) m/z 361 (M+H).

Exemplo 88

4-[2-(3-clorofenil)-5-metilpirrol-1-il]-N,N-dimetilbenzenossulfonamida

3-clorobenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com p-amino-N,N-dimetilsulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,15 (3H), 2,52 (6H), 6,18 (1H), 6,35 (1H), 7,00-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 375 (M+H).

Exemplo 89

1-[4-[2-(3-clorofenil)-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonil]-piperidina

3-clorobenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com p-piperidinilsulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 1,42-1,65 (6H), 2,18 (3H), 3,00 (4H), 6,18 (1H), 6,40 (1H), 6,85-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 415 (M+H).

Exemplo 90

4-[2-(3-clorofenil)-5-metilpirrol-1-il]-N-metilbenzenossulfonamida

3-clorobenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento

delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com m-amino-N-metilsulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,15 (3H), 2,62 (3H), 4,25 (1H), 6,15 (1H), 6,39 (1H), 6,85-7,90 (8H); MS (ESI) m/z 361 (M+H).

5 Exemplo 91

N-metil-4-(2-metil-5-m-tolilpirrol-1-il)-benzenossulfonamida

3-metilbenzaldeído e but-3-en-2-ona foram tratados de acordo com o procedimento delineado no Procedimento Geral C, seguido pela submissão do produto resultante às condições delineadas no Procedimento Geral D, juntamente com p-amino-N-
10 metilsulfonilfenilamina para obter o composto título. $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,18 (3H), 2,30 (3H), 2,48 (3H), 3,45 (1H), 6,11 (1H), 6,29 (1H), 7,03-7,82 (8H); MS (ESI) m/z 341 (M+H).

Exemplo 92

5-(4-clorofenil)-1-(4-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxaldeído

Numa solução do Exemplo 55 (1,0 g, 2,9 mmol) em DMF (2,2 mL, 29 mmol) e
15 tolueno (15 mL) foi adicionado POCl_3 por um período de 15 minutos. Depois de agitar por mais 20 minutos, a mistura foi aquecida por 5 horas a 70 °C. Depois do esfriamento, a mistura foi vertida numa solução gelada de acetato de sódio aquoso (50 mL, 20%), extraída com EtOAc (3 x 100 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de bicarbonato de sódio aquoso (150 mL, 10%), água (150 mL) e salmoura (150 mL). A
20 solução foi seca com sulfato de sódio, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (DCM). $^{\text{nmn } 1\text{h}}$ (CDCl_3) δ ppm 2,15 (3H), 2,80 (3H), 6,20 (1H), 7,35-7,95 (8H), 9,65 (1H); MS (ESI) m/z 374 (M+H).

Exemplos 93A e 93B

4-[5-(4-clorofenil)-3-iodo-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida (93A) e 4-[2-(4-
25 clorofenil)-3,4-diiodo-5-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida (93B)

Numa solução do sal dissódico do Exemplo 29 (2,07 g, 4,76 mmol) em DMF (30 mL) e água (7,5 mL) esfriada em banho de gelo foi adicionada salmoura (2,67 g, 10,5 mmol) durante 10 minutos, e a solução resultante foi agitada fria por 20 minutos e outros 45 minutos em temperatura ambiente. A mistura foi interrompida com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquoso 10% (25
30 mL) e dividida entre KH_2PO_4 aquoso 0,1 M e EtOAc/hexanos 2:1. As camadas foram separadas e a fase aquosa (pH ~ 7) foi extraída com EtOAc/hexanos 2:1 adicional (2x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas (Na_2SO_4) e filtradas e concentradas em sílica. O pó resultante foi colocado em cima de uma coluna de sílica Alltech (tamanho de poro médio de 60 Å, tamanho de partícula e 50 μM) e cromatografado
35 (0 $\rightarrow$ 10% EtOAc/ CH_2Cl_2). O material obtido foi levado à ebulição em MeOH (120 mL), filtrado a quente com uma rinsagem de MeOH quente, retornado à ebulição, tratado com água (6

mL) e deixado esfriar de um dia para o outro. O pó branco resultante foi coletado por filtração e seco sob vácuo para proporcionar o composto monoiodado, Exemplo 93A. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,86 (d, 2H), 7,46 (bs, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 2,08 (s, 3H); MS (DCI) m/z 473/475.

5 O líquido mãe foi concentrado e purificado duas vezes por HPLC preparativo [coluna RP18 Waters x Terra, 30x100 mm, fluxo de 40 mL/min, 20% por 3 min, a seguir gradiente de 20 a 70% de MeCN em tampão (bicarbonato de amônio aquoso 0,1 M, ajustado para pH 10 cm NH₄OH aquoso concentrado) durante 32 min] para fornecer o composto diiodado, Exemplo 93B. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,79 (d, 2H), 7,44 (bs, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 2,16 (s, 3H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 597/599.

Exemplo 94

4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-hidroximetilfenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto monoiodado do Exemplo 93A (29 mg, 0,060 mmol), ácido 4-
15 (hidroximetil)fenilborônico (14 mg, 0,090 mmol) e acetato de paládio (2,2 mg, 0,010 mmol) foram suspensos em etanol (0,50 mL) juntamente com Cs₂CO₃ aquoso 1 M (0,090 mL, 0,090 mmol), a seguir aquecidos num microondas (Personal Chemistry: Emrys Creator) a 90 °C por 15 minutos e a 100 °C por 10 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc (2 mL), filtrada em terra diatomácea com uma rinsada de EtOAc. O filtrado foi diluído com hexanos
20 (2 mL) e lavado com NaOH aquoso 1 M. A fase orgânica foi imantada a parte, porém a goma que se formou foi separada, dissolvida em EtOAc (2 mL), diluída com hexanos (0,5 mL) e lavada com água. Essa segunda fase orgânica foi combinada com a primeira fase orgânica, seca (Na₂SO₄), concentrada, cromatografada (com uma gota de ácido acético) numa coluna de sílica Alltech (tamanho de poro médio de 60 Å, tamanho de partícula de 50 µM) (30→
25 20% hexanos/Et₂O), a seguir semelhantemente recromatografada (30→ 10% hexanos/Et₂O) para proporcionar o composto título. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,89 (d, 2H), 7,50-7,46 (m, 4H), 7,44 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,16 (bs, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 451/453.

Exemplo 95

4-[3-benzofuran-2-il-5-(4-clorofenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

30 Numa solução de ácido benzofuran-2-ilborônico (0,385 mL de 0,2 M em etanol, 0,077 mmol) foi adicionado a um frasco de microondas de 2 mL contendo acetato de paládio (2,3 mg, 0,010 mmol), seguido por solução aquosa 1 M de Cs₂CO₃ (0,06 mL) e o composto monoiodado do Exemplo 93A como uma solução em etanol (0,650 mL, 0,027 mmol). A mistura
35 foi aquecida no microondas a 120 °C por 15 minutos, esfriada através de um cartucho de Si-carbonato fornecido pela Silicycle Chemical Division e concentrada sob pressão reduzida. O

resíduo foi dissolvido em DMSO/MeOH 1:1 e purificado por HPLC em fase reversa usando um método de eluição por gradiente de acetonitrila/água 0,1% TFA. $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,92 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,38 (s, 3H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 561 (M-1).

Exemplo 96

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-iodo-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O Exemplo 28 (4,19 g, 10 mmol) foi dissolvido em DMF (20 mL, 0,5 M) e tratado em porções durante 15 minutos com iodo (5,33 g, 21,0 mmol). Depois de outros 30 minutos, a mistura foi suprimida com Na $_2$ S $_2$ O $_3$ aquoso 10% (50 mL) e dividida entre EtOAc/hexanos 2:1 e água. A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc/hexanos 2:1 adicional (2 x 150 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas (Na $_2$ SO $_4$) e concentradas sob pressão reduzida. O sólido resultante foi fluidificado com CH $_2$ Cl $_2$, filtrado, rinsado com mais CH $_2$ Cl $_2$ e seco sob vácuo para fornecer um pó. O filtrado foi fluidificado com MeCN, filtrado, rinsado com mais MeCN e seco sob vácuo. A lavagem da pasta com MeCN foi repetida para fornecer o composto título como um pó. $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (d, 2H), 7,46 (bs, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,27 (q, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,32 (t, 3H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 543/545.

Exemplo 97

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-hidroximetilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

A ma mistura do Exemplo 96 (33 mg, 0,060 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborônico (12 mg, 0,080 mmol), acetato de paládio (2,2 mg, 0,010 mmol) suspenso em etanol (0,50 mL) foi adicionado Cs $_2$ CO $_3$ aquoso 1 M (0,080 mL, 0,080 mmol) e aquecido num microondas (Personal Chemistry: Emrys Creator) a 110°C por 15 minutos. A mistura foi diluída com Et $_2$ O (2 mL), completamente agitada, filtrada através de terra diatomácea com rinsagem com Et $_2$ O. O filtrado foi lavado com tampão fosfato de potássio pH 7 1 M, seco (Na $_2$ SO $_4$), filtrado e concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado numa coluna de sílica Alltech (tamanho de poro médio de 60 Å, tamanho do poro de 50 μ M) (30→10% hexanos/Et $_2$ O) para fornecer uma espuma branca. $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,48 (bs, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,10 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,02 (q, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,0 (t, 3H); MS (ESI) m/z 525/527.

Procedimento Geral E:

Numa solução de ácido borônico (0,593 mL de 0,2 M em etanol, 0,12 mmol) num

frasco de microondas de 2 mL contendo acetato de paládio (3,3 mg, 0,015 mmol) foi adicionada uma solução de Cs_2CO_3 1 M aquosa (0,091 mL) e o Exemplo 96 como uma solução em etanol (0,471 mL, 0,065 mmol). O frasco foi fechado e aquecido num microondas a 120 °C por 15 minutos. A mistura foi, a seguir, passada através de um cartucho de Si-carbonato fornecido pela Silicycle Chemical Division, e concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos foram dissolvidos em DMSO/MeOH 1:1, foram purificados por HPLC em fase reversa e usando um método de eluição de gradiente de acetonitrila/água 0,1% TFA.

Exemplo 98

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido fenilborônico. $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,84 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,25-7,10 (m, 7H), 6,96 (d, 2H), 4,00 (q, 2H), 2,33 (s, 3H), 0,97 (t, 3H); MS (ESI) m/z 495 (M+1).

Exemplo 99

Éster etílico do ácido 4-(3-aminofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 3-aminofenilborônico. $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,83 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,43-6,38 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 4,01 (q, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,01 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 508 (M-1).

Exemplo 100

Éster etílico do ácido 5-(4-cloro-fenil)-4-(3-hidroxifenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 3-hidroxifenilborônico. $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,82 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,57-6,51 (m, 2H), 4,02 (q, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,00 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 509 (M-1).

Exemplo 101

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 3-metoxifenilborônico. $^{\text{nm}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,84 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,18-7,11 (m, 3H), 6,99 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,70-6,66 (m, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 0,99 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 523 (M-

1).

Exemplo 102

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

5 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 3-clorofenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,84 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 4,03 (q, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,01 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 527 (M-1).

Exemplo 103

10 Éster etílico do ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 4-clorofenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,84 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,03 (q, 15 2H), 2,33 (s, 3H), 1,01 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 527 (M-1).

Exemplo 104

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-cianofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no 20 Procedimento Geral E, usando ácido 3-cianofenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,85 (d, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 4,03 (q, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,99 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 518 (M-1).

Exemplo 105

25 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-cianofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 4-cianofenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,84 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,03 (q, 2H), 2,34 (s, 3H), 0,99 (t, 3H).

30 Exemplo 106

Éster etílico do ácido 4-(3-acetilfenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 3-acetilfenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) 35 δ ppm 7,84 (d, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,01 (q, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 0,95 (t, 3H).

Exemplo 107

Éster etílico do ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 5-benzo[1,3]dioxolilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,83 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,04 (q, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,04 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 537 (M – 1).

Exemplo 108

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3,5-diclorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 3,5-diclorofenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,85 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,06 (q, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,04 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 563 (M+1).

Exemplo 109

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-furan-3-il-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 3-furilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,82 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,27 (m, 1H), 4,14 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 483 (M-1).

Exemplo 110

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-4-tiofen-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 3-tienilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,83 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,06 (q, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,03 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 499 (M-1).

Exemplo 111

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 2-benzofurilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,86 (d, 2H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,27-7,12 (m, 6H), 6,63 (m, 1H), 4,05 (q, 2H), 2,34 (s, 3H), 0,91 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 533 (M-1).

Exemplo 112

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-(3-nitrofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-

pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 3-nitrofenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 8,08 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,57-7,49 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,04 (q, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,97 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 538 (M-1).

Exemplo 113

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-naftalen-2-il-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 2-naftilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,89-7,85 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,98 (q, 2H), 2,37 (s, 3H), 0,87 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 543 (M-1).

Exemplo 114

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-metanossulfonilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 4-metanossulfonilfenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,85 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 0,97 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 571 (M-1).

Exemplo 115

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(1H-indol-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 4-indolilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,85 (d, 2H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 3,78 (q, 2H), 2,37 (s, 3H), 0,62 (t, 3H).

Exemplo 116

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-dimetilaminofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 3-dimetilaminofenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,84 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,56 (d, 1H), 6,48-6,41 (m, 2H), 4,03 (q, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,01 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 536 (M-1).

Exemplo 117

Éster etílico do ácido 4-(4-acetilaminofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 4-acetilaminofenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,84 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,02 (q, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,01 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 550 (M-1).

Exemplo 118

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-metanossulfonilaminofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 4-metilsulfonilaminofenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,84 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,02 (q, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 0,99 (t, 3H).

Exemplo 119

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-dimetilcarbamoilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 3-(dimetilcarbamoil)fenilborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,85 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,03 (q, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

Exemplo 120

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-cianometilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando ácido 4-(cianometil)benzenoborônico. $^{\text{mn}} 1^{\text{h}}$ (500 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ ppm 7,84 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,00 (s, 3H); MS (ESI) m/z íon negativo 532 (M-1).

Exemplo 121

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-fenil]-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral E, usando o ácido 3-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-fenilborônico. ^1H

NMR (500 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 7,84 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,94-6,93 (m, 3H), 4,04 (q, 2H), 3,54 (bs, 2H), 3,00 (bs, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (bs, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,06 (bs, 2H), 1,02 (t, 3H); MS (ESI) m/z íon positivo 621 (M+1).

Procedimento Geral F:

- 5 Num frasco de microondas contendo 3 eq. De PS-DCC, uma solução de ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (o ácido livre do Exemplo 29) (29 mg, 0,06 mmol) em DMA (1,0 mL) foi adicionada, seguido em sucessão por uma solução de HOBT (8 mg, 0,06 mmol) em MeCN (0,6 mL) e uma solução de DIEA (23 mg, 0,18 mmol) em MeCN (0,6 mL). A seguir uma solução de uma amina representativa (0,07 mmol) em
- 10 MeCN (0,4 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida no microondas a 100 °C por 10 minutos. A mistura foi filtrada através de um cartucho de Si-carbonato fornecido pela Silicycle Chemical Division e concentrado até a secura sob pressão reduzida. Os resíduos foram dissolvidos em DMSO/MeOH 1:1 e purificados por HPLC em fase reversa (coluna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, tamanho de partícula de 7 μ m) usando um
- 15 gradiente de 10% a 100% de acetonitrila: TFA aquoso 0,1% em 8 minutos numa taxa de fluxo de 40 mL/minuto).

Exemplo 122

Isopropilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

- 20 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando 2-aminopropano. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm 1,15 (d, 6 H) 2,26 - 2,36 (m, 3 H) 3,97 - 4,18 (m, 1 H) 6,93 - 6,97 (m, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 2 H) 7,24 - 7,35 (m, 2 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,55 - 7,65 (m, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 430 (M-1).

Exemplo 123

Butilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

- O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando 1-aminobutano. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ ppm
- 30 0,90 (t, 3 H) 1,28 - 1,39 (m, 2 H) 1,43 - 1,56 (m, 2H) 2,26 - 2,35 (m, 3 H) 3,15 - 3,25 (m, 2 H) 6,85 - 6,92 (m, 1 H) 6,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,23 - 7,35 (m, 2 H) 7,38 - 7,49 (m, 2 H) 7,80 - 7,86 (m, 1 H) 7,86 - 7,91 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 444 (M-1).

Exemplo 124

- 2-metoxietilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico
- 35

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no

Procedimento Geral F usando 2-metóxi-1-aminoetano. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 2,31 - 2,35 (m, 3 H) 3,26 - 3,29 (m, 3 H) 3,37 - 3,38 (m, 2 H) 3,41 - 3,45 (m, 2 H) 6,90 - 6,93 (m, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,85 - 7,92 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 446 (M-1).

5 Exemplo 125

3-propoxipropilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando 1-amino-3-propoxipropano. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 0,87 (t, 3 H) 1,46 - 1,57 (m, 2 H) 1,69 - 1,79 (m, 2 H) 2,30 - 2,33 (m, 3 H) 3,23 - 3,29 (m, 2 H) 3,30 - 3,35 (m, 2 H) 3,40 - 3,44 (m, 2 H) 6,85 - 6,90 (m, 1 H) 6,97 - 7,05 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H) 7,81 - 7,87 (m, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 488 (M-1).

Exemplo 126

15 (R)-(tetraidrofuran-2-ilmetil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando (2R)-tetraidrofuran-2-ilmetilamina, ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,53 - 1,66 (m, 1 H) 1,70 - 1,97 (m, 3 H) 2,28 - 2,35 (m, 3 H) 3,23 - 3,30 (m, 2 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 3,72 - 3,83 (m, 1 H) 3,85 - 4,06 (m, 1 H) 6,90 - 6,96 (m, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 7,40 - 7,50 (m, 2 H) 7,85 - 7,90 (m, 2 H).

Exemplo 127

Tetraidrofuran-3-ilmetil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

25 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando 1-tetraidrofuran-3-ilmetilamina. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,51 - 1,69 (m, 1 H) 1,85 - 1,98 (m, 1 H) 2,26 - 2,36 (m, 3 H) 2,41 - 2,48 (m, 1 H) 3,11 - 3,29 (m, 2 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,56 - 3,65 (m, 1 H) 3,65 - 3,71 (m, 1 H) 3,71 - 3,81 (m, 1 H) 6,87 - 6,93 (m, 1 H) 7,00 - 7,06 (m, 2 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 7,40 - 7,51 (m, 2 H) 7,81 - 7,96 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 472 (M-1).

Exemplo 128

Ciclobutamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

35 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando ciclobutilamina. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,49 - 1,72 (m, 2 H) 1,99 - 2,10 (m, 2 H) 2,14 - 2,25 (m, 2 H) 2,27 - 2,33 (m, 3 H) 4,20 - 4,48

(m, 1 H) 6,93 - 6,96 (m, 1 H) 7,00 - 7,05 (m, 2 H) 7,23 - 7,34 (m, 2 H) 7,38 - 7,50 (m, 2 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 442 (M-1).

Exemplo 129

Dimetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-

5 carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando dimetilamina. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 2,09 - 2,13 (m, 3 H) 2,84 - 3,24 (m, 6 H) 6,52 - 6,58 (m, 1 H) 6,98 - 7,10 (m, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,41 - 7,51 (m, 2 H) 7,83 - 7,94 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 416 (M-1).

Exemplo 130

Etilmetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-

carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando metiletilamina. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 1,14 (t, 3 H) 2,07 - 2,10 (m, 3 H) 2,81 - 3,17 (m, 3 H) 3,42 - 3,59 (m, 2 H) 6,45 - 6,54 (m, 1 H) 6,97 - 7,08 (m, 2 H) 7,21 - 7,30 (m, 2 H) 7,41 - 7,51 (m, 2 H) 7,81 - 7,93 (m, 2 H); (ESI) m/z íon negativo 430 (M-1).

Exemplo 131

Isopropilmetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-

carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando isopropilmetilamina. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 1,14 (d, 6 H) 2,02 - 2,10 (m, 3 H) 2,71 - 2,99 (m, 3 H) 6,40 - 6,55 (m, 1 H) 6,97 - 7,12 (m, 2 H) 7,22 - 7,34 (m, 2 H) 7,36 - 7,54 (m, 2 H) 7,80 - 7,94 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 444 (M-1).

Exemplo 132

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(pirrolidino-1-carbonil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando pirrolidina. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 1,81 - 1,92 (m, 4 H) 2,12 - 2,25 (m, 3 H) 3,41 - 3,54 (m, 2 H) 3,55 - 3,81 (m, 2 H) 6,60 - 6,72 (m, 1 H) 6,99 - 7,09 (m, 2 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,40 - 7,53 (m, 2 H) 7,77 - 7,97 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 442 (M-1).

Exemplo 133

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(piperidino-1-carbonil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando piperidina. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,43 - 1,59 (m, 4 H) 1,59 - 1,73 (m, 2 H) 2,08 - 2,10 (m, 3 H) 3,48 - 3,67 (m, 4 H) 6,40 - 6,54 (m, 1 H) 6,98 - 7,11 (m, 2 H) 7,22 - 7,34 (m, 2 H) 7,40 - 7,52 (m, 2 H) 7,77 - 7,94 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 456 (M-1).

Exemplo 134

2-metoxietilmetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando N-(metoxietil)-N-metilamina, ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 2,05 - 2,10 (m, 3 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 3,47 - 3,58 (m, 3 H) 3,57 - 3,69 (m, 3 H) 6,49 - 6,56 (m, 1 H) 6,97 - 7,12 (m, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 7,79 - 7,97 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 460 (M-1).

Exemplo 135

Bis-(2-metoxietil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando N,N-bis(2-metoxietil)amina. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 2,01 - 2,08 (m, 3 H) 3,16 - 3,30 (m, 6 H) 3,45 - 3,55 (m, 4 H) 3,57 - 3,71 (m, 4 H) 6,46 - 6,56 (m, 1 H) 6,93 - 7,13 (m, 2 H) 7,20 - 7,34 (m, 2 H) 7,39 - 7,48 (m, 2 H) 7,78 - 7,93 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 504 (M-1).

Exemplo 136

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(morfolino-4-carbonil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando morfolina. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 2,10 - 2,13 (m, 3 H) 3,56 - 3,75 (m, 8 H) 6,49 - 6,52 (m, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 2 H) 7,22 - 7,30 (m, 2 H) 7,42 - 7,55 (m, 2 H) 7,84 - 7,94 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 458 (M-1).

Exemplo 137

Benzilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando benzilamina. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 2,33 - 2,35 (m, 3 H) 4,39 - 4,48 (m, 2 H) 6,94 - 6,98 (m, 1 H) 7,01 - 7,06 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 4 H) 7,42 - 7,52 (m, 2 H) 7,81 - 7,92 (m, 2 H); MS

(ESI: detecção de íon negativo) m/z 478 (M-1).

Exemplo 138

Piridin-3-ilmetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

5 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando 3-(aminometil)piridina. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 2,26 - 2,38 (m, 3 H) 4,35 - 4,51 (m, 2 H) 6,90 - 6,97 (m, 1 H) 7,00 - 7,06 (m, 2 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 7,40 - 7,53 (m, 3 H) 7,76 - 7,84 (m, 1 H) 7,84 - 7,98 (m, 2 H) 8,42 - 8,54 (m, 1 H) 8,54 - 8,62 (m, 1 H).

10 Exemplo 139

(2-dimetilaminoetil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando N,N-dimetiletano-1,2-diamina. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 2,27 - 2,37 (m, 3 H) 2,58 - 2,71 (m, 6 H) 2,84 - 3,05 (m, 2 H) 3,44 - 3,55 (m, 2 H) 6,82 - 6,91 (m, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 7,23 - 7,35 (m, 2 H) 7,38 - 7,50 (m, 2 H) 7,80 - 7,96 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 459 (M-1).

Exemplo 140

20 (3-dimetilaminopropil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando N',N' -dimetilpropano-1,3-diamina, ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,76 - 1,88 (m, 2 H) 2,28 - 2,36 (m, 3 H) 2,68 - 2,75 (m, 6 H) 2,90 - 3,03 (m, 2 H) 3,23 - 3,31 (m, 2 H) 6,82 - 6,94 (m, 1 H) 6,96 - 7,08 (m, 2 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,84 - 7,92 (m, 2 H); (ESI) m/z íon positivo 475 (M+1).

Exemplo 141

(2-hidroxietil)-propilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

30 O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando 2-(propilamino)etanol. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 0,70 - 0,96 (m, 3 H) 1,40 - 1,66 (m, 2 H) 2,04 - 2,09 (m, 3 H) 3,41 - 3,46 (m, 2 H) 3,46 - 3,52 (m, 2 H) 3,53 - 3,64 (m, 2 H) 6,26 - 6,75 (m, 1 H) 6,97 - 7,10 (m, 2 H) 7,21 - 7,31 (m, 2 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,83 - 7,91 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 474 (M-1).

35 Exemplo 142

3-hidroxipropil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-

3-carboxílico

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Procedimento Geral F usando 3-aminopropanol. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,55 - 1,72 (m, 2 H) 2,27 - 2,35 (m, 3 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,42 - 3,51 (m, 2 H) 6,81 - 6,94 (m, 1 H) 6,98 - 7,06 (m, 2 H) 7,22 - 7,32 (m, 2 H) 7,36 - 7,49 (m, 2 H) 7,81 - 7,93 (m, 2 H); MS (ESI: detecção de íon negativo) m/z 446 (M-1).

Exemplo 143N-acetil-4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida

Numa solução de 4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida (Exemplo 31, 0,12 g, 0,31 mmol) em THF seco (5 mL) foi adicionada trietilamina (0,4 mmol, 0,06 mL) e DMAP (0,031 mmol, 4 mg) em temperatura ambiente. 10 minutos depois anidrido acético (0,62 mmol, 0,06 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (100 mL), lavada com bicarbonato de sódio (solução saturada, 50 mL), água (50 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em sílica usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (95:5) como eluente para proporcionar o composto título. ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 1.18 (3H), 2.05 (3H), 2.16 (3H), 2.45 (2H), 3.39 (2H), 6.90 (1H), 7.33-7.90 (8H), 8.50 (1H); MS (ESI) m/z 445 (M+H).

Exemplo 144Sal de N-acetil-4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida-N-sódico

Uma mistura do Exemplo 143 (0,1 g, 0,22 mmol) em 5 mL de etanol absoluto e 2 mL de água foi tratada com hidróxido de sódio aquoso (5 M, 0,22 mmol, 0,04 mL) com agitação em temperatura ambiente. Depois de 45 minutos, a solução foi concentrada *in vacuo* para proporcionar o composto título. Anal Calc'd para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{NaO}_4\text{S}$: C, 56,59, H, 4,32; N, 6,00, Encontrado C, 56,61; H, 4,33; N, 5,88.

Exemplo 1454-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-N-propionilbenzenossulfonamida

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 143 substituindo anidrido propiônico por anidrido acético. ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 1.15 (3H), 1.20 (3H), 2.16 (3H), 2.20 (2H), 2.44 (2H), 3.39 (2H), 6.95 (1H), 7.33-7.90 (8H), 8.70 (1H); MS (ESI) m/z 459 (M+H).

Exemplo 146

Sal 4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-N-propionilbenzenossulfonamida-N-sódica

O composto título foi obtido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 144 substituindo o Exemplo 145 pelo Exemplo 143. Anal Calc'd para $C_{23}H_{22}ClN_2NaO_4S$: C, 57,44, H, 4,61; N, 5,82, Encontrado C, 57,39; H, 4,71; N, 5,95.

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA

Para determinar a eficácia dos compostos de fórmula (I) ou (II), como moduladores alostéricos, os compostos da invenção foram avaliados de acordo com dois ensaios funcionais de alta produtividade usando (i) células IMR-32 endógenas expressando nAChRs $\alpha 7$ e medindo o fluxo de Ca^{2+} ou as alterações potenciais de membrana utilizando os ensaios baseados no leitor de placa de visualização de fluorescência (FLIPR) e (ii) a medição da atividade da fosfo-ERK usando ensaios de western blotting. Esses ensaios permitem uma varredura com produtividade superior dos moduladores alostéricos positivos usando células ou linhagens celulares expressando nAChRs $\alpha 7$ endógenas.

(i) Ensaios de fluxo de cálcio de alta produtividade usando células expressando nAChRs $\alpha 7$ endógenos

Uma vez que os moduladores alostéricos afetam a cinética da função de canal e, deste modo, afetam a dinâmica do cálcio, é demonstrado que novos moduladores podem ser identificados quando os ensaios são efetuados na presença de um agonista seletivo, e ao contrário, novos agonistas podem ser identificados quando varridos ou testados na presença de um modulador alostérico. Como tais, moduladores alostéricos positivos podem ser identificados ou agonistas do receptor de acetilcolina nicotínico podem ser identificados pelo uso de células IMR-32 que expressem endogenamente vários receptores nicotínicos incluindo nAChRs $\alpha 7$. É contemplado que tal ensaio pode ser utilizado com uma variedade de linhagens celulares convencionalmente não acessíveis para uma varredura do composto nicotínico $\alpha 7$. Concordantemente, os compostos moduladores alostéricos aqui descritos podem ser identificados usando um ensaio funcional de alta produtividade baseado em fluorescência usando linhagens celulares tais como o neuroblastoma IMR-32 ou neurônios dissociados primários. Embora os tipos celulares, tais como neuroblastoma IMR-32 e neurônios sejam conhecidos por conter várias subunidades do receptor nicotínico, os agonistas $\alpha 7$ seletivos no presente ensaio estimulam seletivamente somente as respostas de cálcio na presença de moduladores alostéricos positivos. Qualquer agonista $\alpha 7$ seletivo adequado pode ser usado. Agonistas $\alpha 7$ seletivos de uma faixa de tipos estruturais podem ser usados, tais como aqueles descritos na literatura, incluindo PNU-282987, SSR180711A e AR-R17779 e outros descritos em pedidos de patentes precedentes, tais como 2-metil-5-(6-fenilpiridazin-3-il)-octaidropirrolo[3,4-c]pirrol (publicado em US 20050065178); 5-[6-(5-metilexaidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-piridazin-3-il]-1*H*-indol (publicado em US 20050065178), 3-[6-(1*H*-indol-5-il)-piradazin-3-ilóxi]-1-azabíciclo[2,2,2]octano (publicado em US

2005/0137204 e US 2005/0245531); e 4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano (publicado em WO 2004/029053).

Células de neuroblastoma IMR-32 (ATCC) cresceram até a confluência em frascos de cultura tecidual de 162 cm² em meio mínimo essencial suplementado com FBS 10% e piruvato de sódio 1 mM, aminoácidos não-essenciais 0,1 mM e 1% de antibiótico-antimicótico. As células foram, a seguir, dissociadas usando o tampão de dissociação celular e 40 µL de 3,5 x 10⁵ células/mL de suspensão celular foram plaqueados (~ 15.000 células/poço) em placas negras com fundo límpido e mantidas por 48 horas num incubador de cultura tecidual a 37 °C sob uma atmosfera de 5% de CO₂; 95% de ar. Outras linhagens de células clonais ou neurônios corticais primários dissociados que expressam receptores nicotínicos $\alpha 7$ endógenos também podem ser usados nesse ensaio. O fluxo de cálcio foi medido usando o kit de ensaio 3 de cálcio (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) ou fluo-4. Uma solução estoque do corante foi preparada pela dissolução de cada frasco fornecido pelo vendedor no tampão da solução salina balanceada de Hank (HBSS) contendo HEPES 20 mM. A solução estoque foi diluída 1:20 usando o mesmo tampão antes do uso. O meio de crescimento foi removido a partir das células e carregado com 45 µL do corante e incubado em temperatura ambiente por três horas. As medições de fluorescência foram lidas simultaneamente a partir de todos os poços por uma leitor de placa de visualização fluorimétrico (FLIPR) num comprimento de onda de excitação de 480 nm e num comprimento de onda de emissão de 520 nm. A fluorescência da linha de base foi medida para os primeiros 10 segundos, em cujo ponto concentrações de 5x dos compostos modulador/teste foram adicionadas à placa celular e incubadas por três vezes. A intensidade da fluorescência foi capturada a cada segundo para o primeiro 1 minuto, seguido por cada 5 segundos pelos 2 minutos adicionais. Esse procedimento foi seguido por 20 µL de concentração 4x de agonista e as leituras foram tomadas por um período de tempo de três minutos, conforme descrito acima. Os dados foram normalizados para as respostas máximas e colocados num gráfico como uma função da concentração. A dependência da concentração das alterações de respostas de fluorescência foram ajustadas por análise de regressão não-linear (GraphPad Prism, San Diego, CA) para obter os valores de EC₅₀. nem o agonista sozinho e nem o modulador sozinho puderam provocar respostas. Entretanto, na presença de um modulador alostérico, o agonista eliciu um aumento dependente de concentração na resposta do cálcio e, da mesma forma, na presença de um agonista $\alpha 7$ seletivo, as respostas do modulador foram reveladas. O antagonista $\alpha 7$ seletivo, metilicaconitina, aboliram a resposta demonstrando que os efeitos são mediados pelo receptor $\alpha 7$.

Conforme mostrado na Figura 1, moduladores alostéricos positivos foram

identificados pela medição das alterações de fluorescência para o cálcio intracelular num leitor de placa fluorimétrica na presença de agonistas nAChR $\alpha 7$ seletivos usando células que expressem naturalmente nAChRs $\alpha 7$. Na Figura 1, um composto com atividade moduladora alostérica positiva (exemplo 31) evocou uma resposta de fluorescência ao cálcio na linhagem celular de neuroblastoma IMR-32, uma linhagem celular que expressa nAChRs $\alpha 7$ endógenos. Somente o agonista ou somente o modulador não evocaram uma resposta ao cálcio. Entretanto, quando um agonista e um modulador foram co-aplicados em conjunto, as respostas do cálcio foram desencadeadas. Para obter os dados representados na Figura 1, 2-metil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-octaidro-pirrol[3,4-c]pirrol (publicado em US 20050065178) foi usado como um agonista na ausência ou presença de 5 μ M de um composto no Exemplo 31. Outros agonistas do receptor nicotínico $\alpha 7$ incluindo 5-[6-(5-Metilexaidropirrol[3,4-c]pirrol-2il)-piridazin-3-il]-1*H*-indol (publicado em US 20050065178); 4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano (publicado em WO 2004/029053); vários derivados da quinuclidina (publicado em US 2005/0137204 e US 2005/0245531); e PNU-282987 (Hajos et al., J Farmacol, Exp Ter., 312: 1213-22, 2005) também são adequados para o ensaio. Da mesma forma, neurônios primários e outras linhagens celulares clonais que expressam nAChRs $\alpha 7$ podem também ser usados. Outras medições de fluorescência, tais como aquelas monitorando as alterações no potencial da membrana, também são adequadas para o ensaio.

Uma curva de resposta da concentração do modulador alostérico positivo nAChR $\alpha 7$ também pode ser útil para caracterizar a atividade de um composto nAChR. Para obter dados representados na Figura 2, o composto do Exemplo 31 foi deixado interagir com a linhagem celular IMR-32 na presença de ou na ausência de um agonista nAChR $\alpha 7$ seletivo. O modulador sozinho não desencadeou respostas de cálcio. Entretanto, quando combinado com o agonista nAChR $\alpha 7$ seletivo, as respostas de fluorescência foram evocadas de um modo dependente de concentração. Na Figura 2, o eixo Y representa a alteração normalizada na fluorescência e o eixo X representa concentrações crescentes do modulador. Valores de EC_{50} típicos para compostos moduladores alostéricos positivos derivados nesse ensaio variam de cerca de 10 nM até cerca de 30 μ M. No exemplo acima, 4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (publicado em WO 2004/029053) foi usado como o agonista. O valor de EC_{50} do exemplo 31 foi determinado como sendo de 2,9 μ M. Outros agonistas do receptor nicotínico $\alpha 7$ incluindo metil-5-(6-fenilpiridazin-3-il)-octaidropirrol[3,4-c]pirrol (publicado em US 20050065178), 5-[6-(5-metilexaidropirrol[3,4-c]pirrol-2il)-piridazin-3-il]-1*H*-indol (publicado em US 20050065178), vários derivados da quinuclidina (publicado em US 2005/0137204 e US 2005/0245531), e PNU-282987 (Hajos et al., J Farmacol, Exp, Ter, 2005; 312: 1213-22) também são

disponíveis.

A curva de resposta da concentração do agonista nAChR $\alpha 7$ pode também ser útil para caracterizar a atividade de um modulador alostérico $\alpha 7$ positivo. Na Figura 3, as curvas de resposta concentração para o agonista nAChR $\alpha 7$ na presença do modulador alostérico (exemplo 31) ou na sua ausência são mostradas. Somente o agonista não desencadeia respostas de cálcio. Entretanto, quando combinado com um modulador nAChR $\alpha 7$ seletivo, tal como um composto do Exemplo 31, as respostas de fluorescência foram evocadas de um modo dependente da concentração. Na Figura 3, o eixo Y representa a alteração normalizada na fluorescência e o eixo X representa concentrações crescentes do agonista. A concentração fixa do modulador alostérico foi de 5 μ M. Os valores de EC_{50} para um agonista nAChR $\alpha 7$ identificado nesse ensaio pode variar tipicamente de 1 nM para 30 μ M. Para obter os dados para a Figura 3, 2-metil-5-(6-fenilpiridazin-3-il)-octaidropirrol[3,4-c]pirrol (publicado em US 20050065178) foi usado como o agonista e foi determinado como tendo um valor de EC_{50} de 507 nM. Outros agonistas do receptor nicotínico $\alpha 7$ incluindo 5-[6-(5-metilexaidropirrol[3,4-c]pirrol-2il)-piridazin-3-il]-1H-indol (publicado em US 20050065178), 4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (publicado em WO 2004/029053), vários derivados da quinuclidina (publicado em US 2005/0137204 e US 2005/0245531), e PNU-282987 (Hajos et al., J Farmacol, Exp, Ter, 2005; 312: 1213-22) também são adequados para o ensaio.

(ii) Ensaio de fosfo-ERK de alta produtividade usando células expressando nAChRs $\alpha 7$ endógenos.

Células de feocromocitoma de rato (PC-12) (ATCC, Manassas, VA) foram cultivadas e mantidas em meio F-12K suplementado com 15% de soro de cavalo, 2,5% de soro de bezerro fetal e L-glutamina 2 mM em placas revestidas com poli-D-lisina a 37 °C e 5% de CO₂. As células foram plaqueadas em placas Biocoat™ de 96 poços de fundo claro e de parede negra revestidas com poli-D-lisina (BD Biosciences, Bedford, MA) e cresceram por 2 a 3 dias. Depois disso, o meio de cultura é substituído com meio sem soro para deixar as células “em jejum” de um dia para o outro. No dia do ensaio, o meio celular foi removido e as células (60 a 80% de confluência) foram tratadas com agonista e/ou modulador em salina tamponada com fosfato da Dulbecco (D-PBS) (com Ca²⁺, Mg²⁺ e F-glicose 1 mg/mL) conforme indicado na seção de resultados.

As células PC-12 são tratadas por 10 minutos a 37 °C com os compostos moduladores alostéricos positivos de teste e, a seguir, desafiadas com um agonista $\alpha 7$ seletivo por 5 minutos a 37 °C num volume final de 100 μ L/poço, a não ser que seja de outra forma indicado. Depois do tratamento, o meio foi descartado e as células aderentes foram imediatamente fixadas na presença de 150 μ L/poço de formaldeído 3,7%/salina tamponada

com fosfato por 30 a 60 minutos em temperatura ambiente. As células foram, a seguir, lavadas (4 vezes/5 minutos) e permeabilizadas com 200 μ L/poço de Triton X-100 0,1%/PBS. As células permeabilizadas foram bloqueadas usando o tampão de bloqueio Odyssey (100 μ L/poço) e as placas foram agitadas de um dia para o outro a 4 °C. Tanto os anticorpos ERK anti-total (coelho) e anti-fosfo (ERK) (camundongo) foram diluídos para 1/1000 e 1/500, respectivamente, no tampão de bloqueio Odyssey e adicionados juntos em 50 μ L/poço por 2 a 3 horas em temperatura ambiente. Anti-ERK 1/2 de coelho policlonal e anti-fosfo ERK 1/2 de camundongo policlonal foram comprados da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). As placas foram lavadas 4 vezes com Tween 0,1% 20/PBS (200 μ L/poço) e incubadas com anticorpos secundários (diluição 1/1000) em tampão de bloqueio suplementado com Tween 0,2% por 1 hora. Anticorpos anti-coelho de cabra marcados com Alexa Fluor 680 foram adicionados para reconhecer a marcação de ERK total (cor vermelha) e anticorpos anti-camundongo de macaco marcados com IRDye800 foram adicionados para reconhecer a marcação com fosfo-ERK (cor verde). Anticorpos de coelho anti-cabra marcados com Alexa Fluor 680 foram obtidos a partir de Molecular Probes (Eugene, OR). Anticorpos anti-camundongo de macaco marcados com IRDye 800CW foram comprados da Rockland (Gilbertsville, PA). As placas foram lavadas 4 vezes com Tween 0,2% e SDS/PBS 0,01% e varridas usando o scanner de infravermelho Odyssey. AS intensidades dos poços foram quantificadas e os sinais de fosfo-ERK foram normalizados para o total de sinais ERK pelo software Odyssey. A análise de dados foi efetuada usando GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA). Moduladores alostéricos positivos também podem ser identificados pela medição das alterações na fosforilação de ERK (receptor quinase extracelular) por análise western na célula. Para obter os dados representados na Figura 4, o modulador alostérico aumenta a fosforilação de ERK em células PC-12 de feocromocitoma de rato na presença de agonistas $\alpha 7$ seletivos. O ensaio identificou moduladores alostéricos positivos nas células expressando nAChRs $\alpha 7$ endógenos sem a necessidade de superexpressão de receptores recombinantes. A Figura 4 representa uma relação concentração-resposta em que o eixo Y é a alteração normalizada na proporção ERK de fosfo-ERK em relação ao total e o eixo X representa concentrações crescentes do modulador alostérico. Os compostos com atividade moduladora alostérica, tal como exemplo 31 (mostrado na Figura 1) evocaram aumentos dependentes de concentração na fosforilação ERK. Os valores de EC_{50} para os compostos moduladores alostéricos positivos derivados nesse ensaio variam tipicamente de cerca de 10 nM até cerca de 30 μ M. No exemplo acima, PNU-282987 (Hajos et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 2005; 312: 1213-22) é usado como o agonista $\alpha 7$ seletivo. O valor de EC_{50} do composto do Exemplo 31 foi determinado como sendo de cerca de 2,9 μ M. Outros agonistas do receptor nicotínico $\alpha 7$, incluindo 2-metil-5-(6-fenilpiridazin-3-il)-octaidropirrol[3,4-c]pirrol

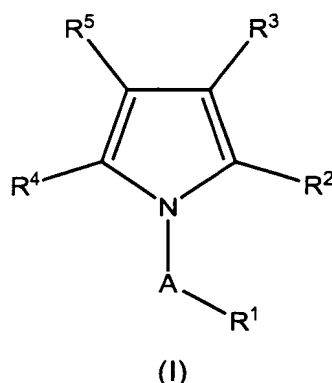
(publicado em US 20050065178); 5-[6-(5-metilexaidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-piridazin-3-il]-1*H*-indol e outros análogos (publicado em US 20050065178); vários derivados da quinuclidina (publicados em (publicados em US 2005/0137204 e US 2005/0245531); 4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano (publicado em WO 2004/029053); e
5 outros compostos relacionados também são adequados para o ensaio.

Os compostos da invenção são moduladores alostéricos positivos de nAChR $\alpha 7$ que podem intensificar os efeitos de neurotransmissores de ocorrência natural, acetilcolina ou agonista administrado exógeno. Embora não estando limitados pela teoria, moduladores alostéricos positivos geralmente amplificam respostas do agonista (acetilcolina) pela (i)
10 atenuação da dessensibilização do receptor de modo que o receptor permaneça aberto por uma maior duração e/ou (ii) pela amplificação de modo direto da eficácia de Ach pelo aumento da ativação do receptor máxima. Em qualquer caso, tais compostos tipicamente impulsionam a transmissão endógena de acetilcolina, e podem fazer isso de um modo temporalmente e espacialmente restrito, uma vez que esses efeitos estarão localizados nas
15 regiões onde os receptores $\alpha 7$ são expressos. Os compostos moduladores alostéricos podem modular a função de nAChRs $\alpha 7$ pela intensificação da função do canal iônico conforme medido pelas respostas de cálcio ou fosforilação de ERK aqui descrita, ou outras abordagens, tais como estudos de potencial de membrana ou corrente. Compostos preferidos são aqueles que se comportam como moduladores alostéricos positivos nesses
20 ensaios entre a faixa de concentração de cerca de 0,1 nM até cerca de 30 μ M. A modulação alostérica do receptor $\alpha 7$ pode desencadear processos de sinalização chaves que são importantes para os efeitos de memória, citoproteção, transcrição de gene e modificação da doença. Conseqüentemente, a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) para um mamífero proporciona um método de modular
25 seletivamente os efeitos de nAChRs $\alpha 7$.

Entende-se que a descrição detalhada precedente e os exemplos associados são meramente ilustrativos e não devem ser tomados como limitações no escopo da invenção, o qual é definido somente pelas reivindicações associadas e seus equivalentes. Várias alterações e modificações das modalidades descobertas serão aparentes para as pessoas
30 versadas na técnica. Tais alterações e modificações, incluindo sem limitação aquelas relacionadas com estruturas químicas, substituintes, derivados, intermediários, sínteses, formulações e/ou métodos de uso da invenção podem ser feitas sem sair do seu espírito e escopo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I)



Ou um sal, éster, amida ou promedicamento seu farmacologicamente aceitável,

CARACTERIZADO pelo fato de que:

- 5 A é um anel heteroaril de 5 ou 6 membros ou um anel aril de 6 membros;
 R¹ é -SO₂R¹⁰;
 R² é hidrogênio, alquil, aril ou heteroaril;
 R³ é aril, heteroaril, heteroaril bicíclico ou -C(O)R¹²;
 R⁴ é aril ou -R¹⁴-R¹⁵;
10 R⁵ é hidrogênio, halogênio, aril, heteroaril, heteroaril bicíclico, -R²³-R²⁴ ou -R²³-
 C(O)-R²⁴;
 R¹⁰ é alquil, -N=CHN(CH₃)₂ ou -NR^{11a}R^{11b};
 R^{11a} e R^{11b} são independentemente hidrogênio ou alquil; ou R^{11a} e R^{11b} tomados
 juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual cada um está ligado, formam um heterociclo
15 de 4, 5 ou 6 membros;
 R¹² é hidrogênio, alquil, aril, arilalquil, cicloalquil, heterociclo, heteroaril,
 heteroarilalquil, -OR¹³ ou -NR¹⁶R¹⁷;
 R¹³ é hidrogênio, alquil ou arilalquil;
 R¹⁴ é aril;
20 R¹⁵ é aril, heteroaril, heterociclo ou -R²¹-R²²;
 R¹⁶ e R¹⁷ são independentemente hidrogênio, alquil, alcóxi, alcóxialquil, aril,
 arilalquil, cicloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclo, heterocicloalquil, hidroxialquil ou
 R¹⁸R¹⁹N-alquil-;
 R¹⁸ e R¹⁹ são independentemente hidrogênio ou alquil;
25 R²¹ é aril ou heteroaril;
 R²² é arilalquil;
 R²³ é aril; e

R^{24} é heteroaril ou heterociclo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é fenil; e

R^2 é alquil.

5 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é fenil; e

R^2 é metil.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é fenil; e

10 R^2 é metil; e

R^1 é $-\text{SO}_2\text{alquil}$ ou $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é fenil;

R^2 é metil;

15 R^1 é $-\text{SO}_2\text{alquil}$ e $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;

R^4 é aril, em que aril é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados do grupo consistindo de alquil, alquilcarbonil, alcóxi, alquilsulfonil, ciano, halo, haloalquil, nitro, $-\text{NR}_A\text{R}_B$, em que R_A e R_B são independentemente hidrogênio, alquil, alquilcarbonil e alquilsulfonil.

20 6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é:

1-[4-(aminossulfonil)fenil]-5-(4-bromofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila;

5-(4-bromofenil)-2-metil-1-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etila;

Éster etílico do ácido 5-bifenil-4-il-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

25 Éster etílico do ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

30 Éster etílico do ácido 5-(3',5'-difluorbifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(3'-cianobifenil-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-furan-3-ilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

35 Éster etílico do ácido 2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-5-(4-tiofen-3-ilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 2-metil-5-(4-piridin-4-il-fenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-

carboxílico;

Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

5 Éster etílico do ácido 5-[4-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-5-(4-piridin-4-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-[4-(5-cianopiridin-3-il)-fenil]-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

10 Éster etílico do ácido 5-(4'-clorobifenil-4-il)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilfenil)-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

15 Éster etílico do ácido 5-(4'-cianobifenil-4-il)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-5-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 2-metil-5-(4-pentilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

20 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-[4-(piperidino-1-sulfonil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(4-dimetilsulfamoilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

25 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(pirrolidino-1-sulfonil)-fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico;

5-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxilato de etila;

1-[3-(aminossulfonil)fenil]-5-(4-clorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila;

30 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de sódio;

N-metóxi-N-metilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-1-[4-(dimetilaminometilenossulfamoil)-fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

35 4-[5-(4-clorofenil)-3-isobutiril-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-3-ciclopropanocarbonil-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(4-metilbenzoil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

- 4-[3-(4-cloro-3-metilbenzoil)-5-(4-clorofenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
 4-[3-(4-clorobenzoil)-5-(4-clorofenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
 4-[5-(4-clorofenil)-3-(5-fluór-2-metoxibenzoil)-2-metilpirrol-1-il]-
 benzenossulfonamida;
- 5 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-1-il]-
 benzenossulfonamida;
 Ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
 Metoximetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-
 pirrol-3-carboxílico;
- 10 1-[5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il]propan-1-ona;
 2-metil-1-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila;
 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-etanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-
 carboxílico;
 Éster etílico do ácido 1-(3-etanossulfonilfenil)-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 Éster etílico do ácido 2-metil-5-fenil-1-[3-(propano-2-sulfonil)-fenil]-1H-pirrol-3-
 carboxílico;
 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-fenil-1H-pirrol-3-
 carboxílico;
 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-(4-fluorfenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-
 pirrol-3-carboxílico;
- 20 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-
 pirrol-3-carboxílico;
 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-etil-1-(3-metanossulfonilfenil)-1H-pirrol-3-
 carboxílico;
- 25 Éster benzílico do ácido 5-(4-clorofenil)-1-(3-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-
 3-carboxílico;
 5-(4-clorofenil)-1-(4-metanossulfonilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxaldeído;
 4-[5-(4-clorofenil)-3-(4-hidroximetilfenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
 4-[3-benzofuran-2-il-5-(4-clorofenil)-2-metilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;
- 30 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-iodo-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-
 carboxílico;
 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-hidroximetilfenil)-2-metil-1-(4-
 sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-fenil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-
 carboxílico;
 Éster etílico do ácido 4-(3-aminofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-
 pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-hidroxifenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

5 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 4,5-bis-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

10 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-cianofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-cianofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 4-(3-acetilfenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

15 Éster etílico do ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3,5-diclorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

20 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-furan-3-il-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-4-tiofen-3-il-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 4-benzofuran-2-il-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

25 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-(3-nitrofenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-naftalen-2-il-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

30 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-metanossulfonilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(1H-indol-4-il)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-dimetilaminofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

35 Éster etílico do ácido 4-(4-acetilaminofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-metanossulfonilaminofenil)-2-metil-1-(4-

sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(3-dimetilcarbamoilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

5 Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-4-(4-cianometilfenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Éster etílico do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-fenil]-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Isopropilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

10 Butilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(2-metoxietil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

15 3-propoxipropil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(*R*)-(tetraidrofuran-2-ilmetil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Tetraidrofuran-3-ilmetil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

20 Ciclobutilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Dimetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

25 Etilmetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Isopropilmetilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(pirrolidino-1-carbonil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(piperidino-1-carbonil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

30 (2-metoxietil)-metilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Bis-(2-metoxietil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-(morfolino-4-carbonil)-pirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

35 Benzilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

Piridin-3-ilmetil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-

3-carboxílico;

2-dimetilaminoetil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

(3-dimetilaminopropil)-amida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

2-hidroxietilpropilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

3-hidroxipropilamida do ácido 5-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

N-acetil-4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

N-sal de sódio de N-acetil-4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-benzenossulfonamida;

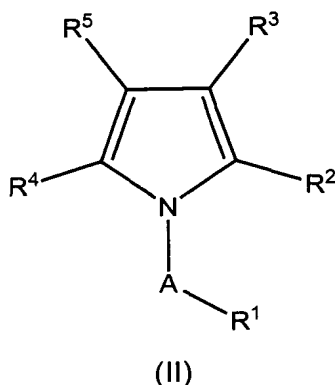
4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-N-propionilbenzenossulfonamida; e

N-sal de sódio de 4-[5-(4-clorofenil)-2-metil-3-propionilpirrol-1-il]-N-propionilbenzenossulfonamida.

7. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um composto, de acordo com a Reivindicação 1, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

8. Método de prevenção ou tratamento de um distúrbio mediado pelos receptores da acetilcolina nicotínicos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido método compreendendo a administração a um indivíduo com ou suscetível ao referido distúrbio com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, de acordo com a Reivindicação 1.

9. Método de tratamento de um distúrbio ou condição, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (II),



Ou um sal, éster, amida ou promedicamento seu farmaceuticamente aceitável, em que:

A é um anel heteroaril de 5 ou 6 membros ou um anel aril de 6 membros;

R^1 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, halogênio, haloalquil, OR^6 , nitro, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$ ou $-SO_2R^{10}$;

R^2 é hidrogênio, alquil, aril ou heteroaril;

R^3 é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, aril, halogênio, haloalquil, heteroaril
5 heteroaril bicíclico, $-C(O)R^{12}$; $-OR^9$, nitro ou $-NR^{8a}R^{8b}$;

R^4 é hidrogênio, alquil, aril ou $-R^{14}-R^{15}$;

R^5 é hidrogênio, halogênio, aril, heteroaril, heteroaril bicíclico, $-R^{23}-R^{24}$ ou $-R^{23}-C(O)-R^{24}$;

R^6 , em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, alquil, aril ou heteroaril;

10 R^{8a} e R^{8b} em cada ocorrência, são independentemente hidrogênio, alquil, aril, heteroaril, $-C(O)OR^9$ ou $-C(O)R^{10}$;

R^9 é hidrogênio, alquil ou arilalquil;

R^{10} é alquil, $-N=CHN(CH_3)_2$, ou $-NR^{11a}R^{11b}$;

15 R^{11a} e R^{11b} são independentemente hidrogênio, alquil, alquilcarbonil, aril, heteroaril ou heterociclo; ou R^{11a} e R^{11b} , tomados juntos com o átomo de nitrogênio com o qual eles estão ligados, formam um heterociclo de 4, 5 ou 6 membros;

R^{12} é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, aril, arilalquil, cicloalquil, heterociclo, heteroaril, heteroarilalquil, $-OR^{13}$ ou $-NR^{16}R^{17}$;

R^{13} é hidrogênio, alquil ou arilalquil;

20 R^{14} é aril;

R^{15} é aril, heteroaril, heterociclo ou $-R^{21}-R^{22}$;

R^{16} e R^{17} são independentemente hidrogênio, alquil, alcóxi, alcóxialquil, aril, arilalquil, cicloalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclo, heterocicloalquil, hidroxialquil ou $R^{18}R^{19}N$ -alquil-;

25 R^{18} e R^{19} são independentemente hidrogênio ou alquil;

R^{21} é aril ou heteroaril;

R^{22} é arilalquil;

R^{23} é aril; e

R^{24} é heteroaril ou heterociclo.

30 10. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio ou condição é selecionado do grupo consistindo de distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de hiperatividade do déficit de atenção (ADHD), doença de Alzheimer (AD), redução da capacidade cognitiva branda, demência senil, demência devido à AIDS, doença de Pick, demência associada com corpos de Lewi, demência associada com
35 síndrome de Down, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, função do SNC diminuída associada com a injúria cerebral traumática, dor aguda, dor pós-cirúrgica, dor crônica, inflamação, dor inflamatória, dor neuropática, cessação de fumar, infertilidade,

necessidade por novo crescimento de vasos sanguíneos associado com cicatrização de feridas, necessidade por novo crescimento de vasos sanguíneos associado com a vascularização de enxertos de pele e falta de circulação, artrite reumatóide, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença do intestino inflamatória, rejeição de transplante de órgão, doença imune aguda associada com transplante de órgãos, doença imune crônica associada com transplante de órgãos, choque séptico, síndrome do choque tóxico, síndrome de sepsia, depressão e espondilite reumatóide, compreendendo o passo de administrar um composto da Reivindicação 1.

11. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio ou condição é selecionado do grupo consistindo de um distúrbio cognitivo, neurodegeneração e esquizofrenia.

12. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CHARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração de um composto de fórmula (II) em combinação com uma medicação usada no tratamento de distúrbios de hiperatividade de déficit de atenção, esquizofrenia e outros distúrbios cognitivos tal como doença de Alzheimer.

13. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CHARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração de um composto de fórmula (II) em combinação com antipsicótico atípico.

14. Composição farmacêutica, **CHARACTERIZADA** pelo fato de compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

15. Método de identificação de um modulador alostérico $\alpha 7$ positivo, **CHARACTERIZADO** pelo fato de compreender os passos de permitir que um composto interaja com células ou linhagens celulares endogenamente expressando nAChRs $\alpha 7$ ou células expressando nAChRs $\alpha 7$ recombinantes num meio fluorescente e a medição de alterações em tal fluorescência.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o modulador alostérico $\alpha 7$ positivo é identificado pela medição das alterações na fluorescência relacionadas com o fluxo de íons cálcio ou potencial da membrana celular.

17. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o modulador alostérico $\alpha 7$ positivo é identificado pela medição das alterações na fluorescência relacionadas com a fosforilação de ERK.

18. Método de avaliação e diagnose das condições ou distúrbios relacionados com a atividade do receptor $\alpha 7$, **CHARACTERIZADO** pelo fato de compreender permitir que as formas marcadas com isotipo dos compostos de fórmula (II) interajam com as células expressando nAChRs $\alpha 7$ endógenos ou células expressando nAChRS $\alpha 7$ recombinantes e

a medição dos efeitos de tais formas marcadas com isotipo dos compostos nas referidas células.

19. Método de identificação de um agonista nAChR $\alpha 7$, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender os passos de permitir que um composto interaja com células ou
- 5 linhagens celulares expressando endogenamente nAChRs $\alpha 7$ ou células expressando nAChRs $\alpha 7$ recombinantes num meio fluorescente e a medição de alterações em tal fluorescência.

Figura 1

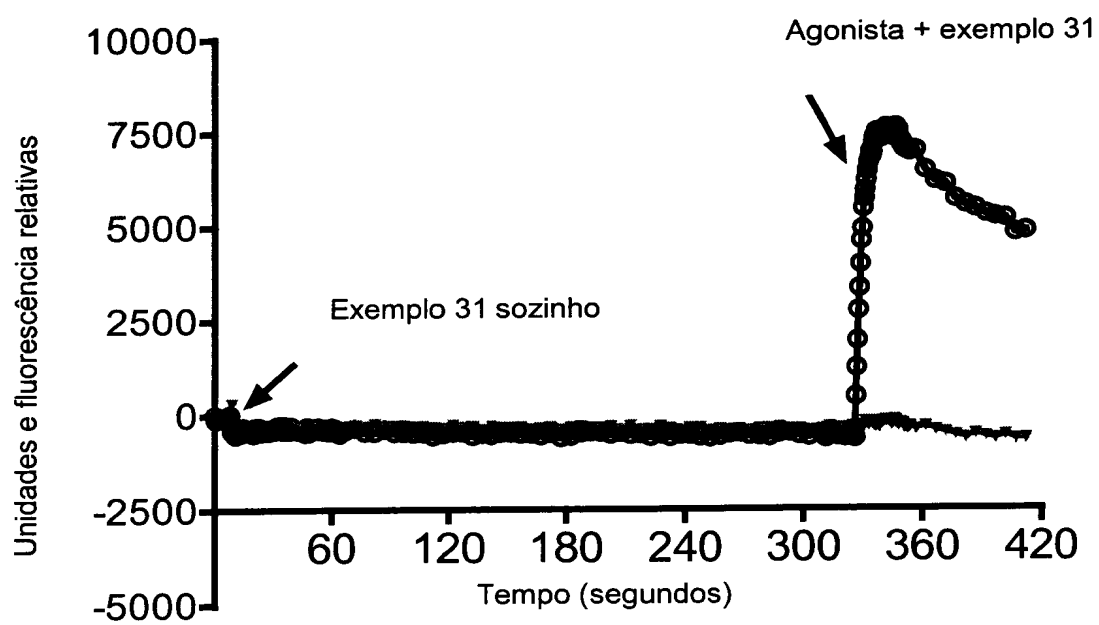


Figura 2

Resposta da concentração do modulador alostérico positivo nAChR $\alpha 7$
(exemplo 31)

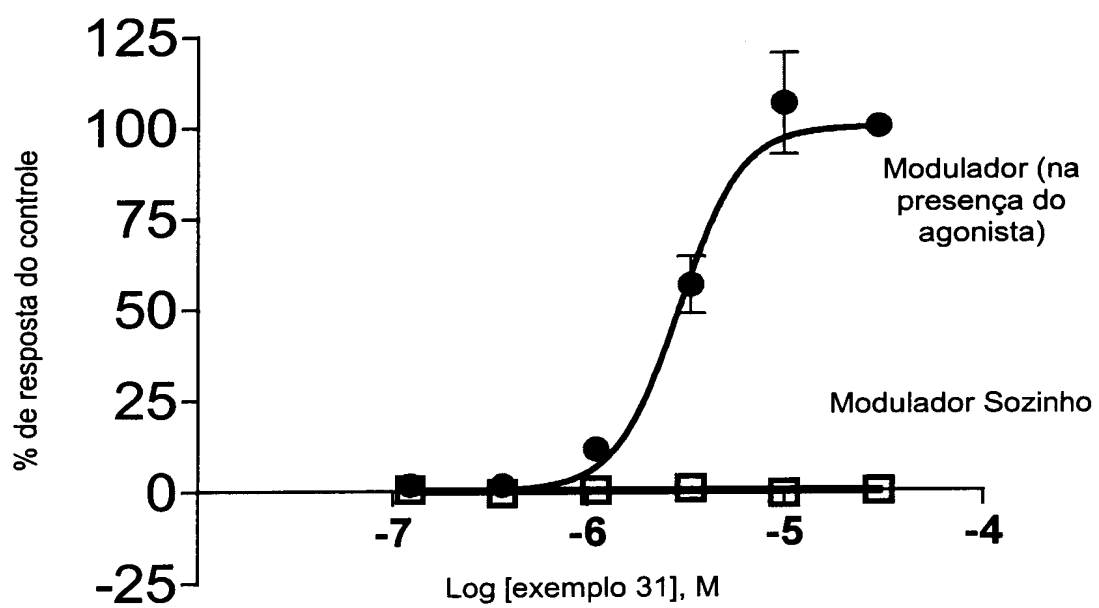


Figura 3

Curva de concentração-resposta do agonista

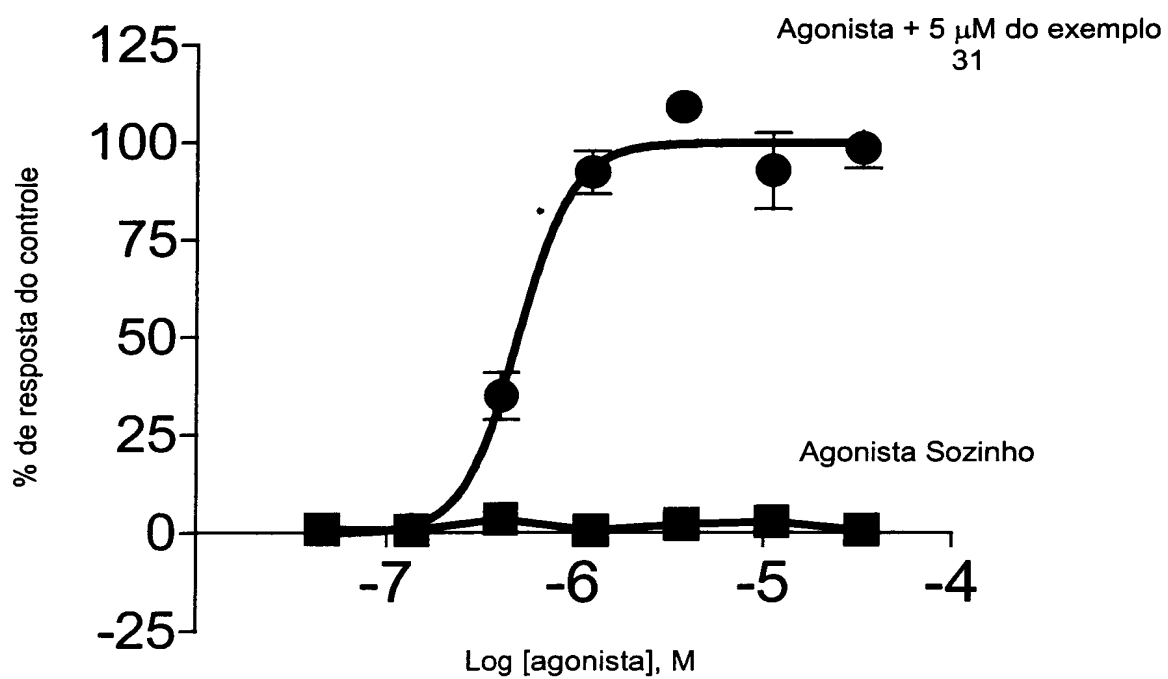
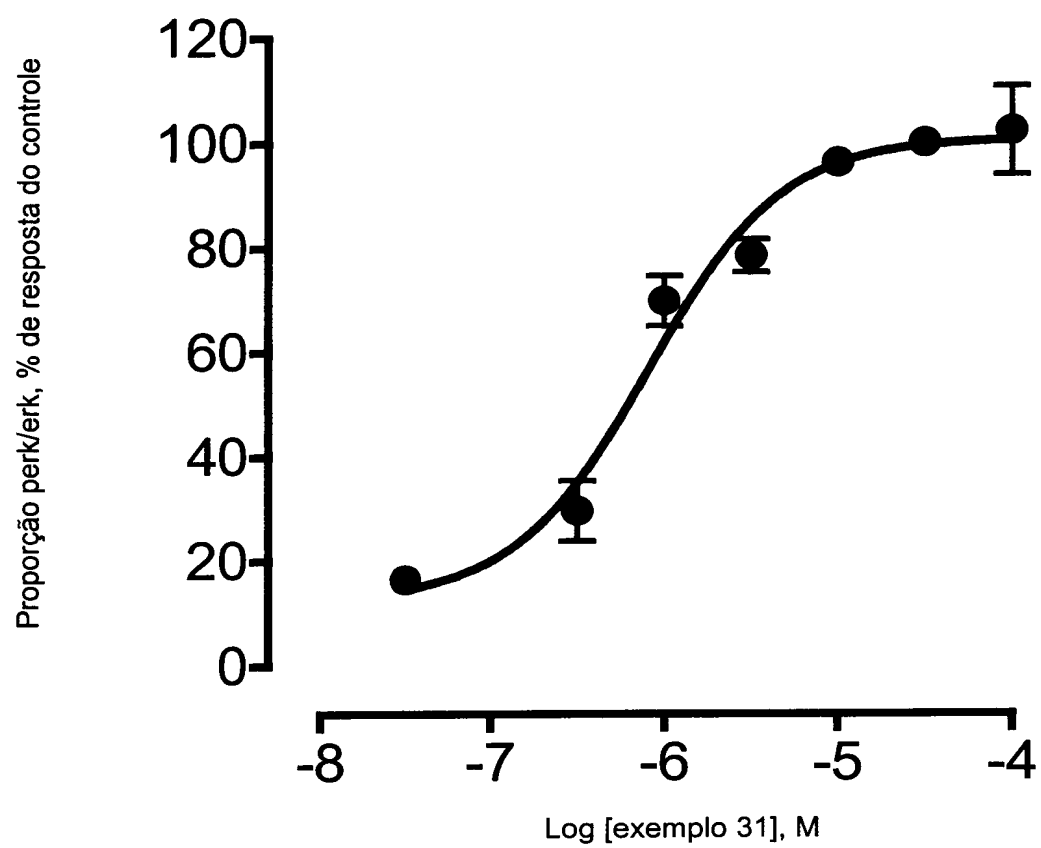


Figura 4



RESUMO

“DERIVADOS DE PIRROL E SEUS MÉTODOS DE USO”

A invenção se refere a uma série de derivados de pirrol substituídos, composições compreendendo os mesmos e métodos de tratamento de condições e distúrbios usando tais compostos e composições.