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

(11) PI 0508464-4 B1

(22) Data do Depósito: 10/03/2005

(45) Data de Concessão: 11/02/2020

(54) Título: SULFONILPIRRÓIS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E USO DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 207/48; A61K 31/40; A61K 31/4025; C07D 403/12; C07D 401/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 11/03/2004 EP 04 101003.4.

(73) Titular(es): TAKEDA GMBH.

(72) Inventor(es): THOMAS MAIER; THOMAS BECKERS; THOMAS BAER; PETRA GIMMNICH; FRANK DULLWEBER; MATTHIAS VENNEMANN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2005051086 de 10/03/2005

(87) Publicação PCT: WO 2005/087724 de 22/09/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 05/09/2006

(57) Resumo: SULFONILPIRRÓIS A presente invenção refere-se a compostos de uma dada fórmula (I), onde R1, R2, R3, R4, R5, R6, e R7 têm os significados indicados no relatório descritivo, sendo novos e eficazes inibidores de HDAC.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"SULFONIL-PIRRÓIS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E USO DOS MESMOS".**

Campo de Aplicação da Invenção

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

Antecedentes Técnicos Conhecidos

A regulação transcricional nas células é um complexo biológico processo. Um princípio básico é a regulação por modificação pós-translacional de proteínas histona, isto é, as proteínas histona H2A/B, H3 e H4 que formam o complexo octamérico do núcleo da histona. Essas modificações N-terminais complexas em resíduos lisina por acetilação ou metilação e em resíduos serina por fosforilação fazem parte do chamado "código histona" (Strahl & Ellis, Nature 403, 41-45, 2000). Em um modelo simples, a acetilação de resíduos lisina de carga positiva diminui a afinidade para DNA de carga negativa, que fica então acessível para a entrada de fatores de transcrição.

A acetilação e desacetilação de histona são catalisadas por histona acetiltransferases (HATs) e histona desacetilases (HDACs). As HDACs estão associadas com complexos repressores de transcrição, transformando a cromatina em uma estrutura silenciosa e transcricionalmente inativa (Marks et al. Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001). O oposto vale para HATs que estão associadas com complexos ativadores de transcrição. Até o hoje foram descritas três classes diferentes de HDACs, a saber, a classe I (HDAC 1-3, 8) com Mr = 42-55 kDa localizada principalmente no núcleo e sensível à inibição por tricostatina A (TSA), a classe II (HDAC 4-7, 9, 10) com Mr = 120 - 130 kDa e sensibilidade à TSA e a classe III (homólogos de Sir2) que são bem diferentes por sua dependência de NAD^+ e insensibilidade à TSA (Ruijter et al. Biochem. J. 370, 737-749, 2003; Khochbin et al. Curr Opin Gen Dev 11, 162-166, 2001; Verdin et al. Trends Gen 19, 286-293, 2003). HDAC 11 com Mr = 39 kDa foi recentemente clonada e apresentou homologia para membros da família das classes I e II (Gao et al. J Biol Chem 277,25748-

25755, 2002). HATs e HDACs existem em grandes complexos com fator de transcrição e proteínas de plataforma nas células (Fischle et al. Mol Cell 9, 45-47, 2002). Surpreendentemente, somente cerca de 2% de todos os genes são regulados por acetilação de histona (von Lint et al. Gene Expression 5, 245-253, 1996). Novos estudos com SAHA em várias células de mieloma mostraram que essas alterações transcricionais podem ser agrupadas em diferentes classes de genes funcionais importantes por exemplo para a regulação de apoptose ou proliferação (Mitsiades et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 101, págs. 540, 2004).

Existem diferentes substratos para proteínas histona. Para HDACs estes incluem fatores de transcrição como p53 e TFII e/ou chaperonas como Hps90 (Johnstone & Licht, Cancer Cell 4, 13-18, 2003). Portanto o nome correto para HDACs seria desacetilases protéicas específicas para lisina. Como resultado dessas descobertas, inibidores de HDACs não só afetam a estrutura e a transcrição genética da cromatina mas também a função e a estabilidade da proteína por regulação da acetilação protéica em geral. Esta função das HDACs na acetilação de proteínas também pode ser importante para compreender a repressão genética imediata por tratamento com HDIs(von Lint et al. Gene Expression 5, 245-253, 1996). Neste sentido, as proteínas envolvidas na transformação oncogênica e crescimento de células malignas são de particular importância.

Diferentes publicações ressaltam a importância da acetilação de histona para o desenvolvimento de câncer (revisto por Kramer et al. Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001; Marks et al. Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001). Essas doenças incluem

(i) mutações da proteína fixadora do elemento de resposta HAT cAMP (CBP) associadas com a síndrome de Rubinstein-Taybi, uma predisposição a câncer (Murata et al. Hum Mol Genet 10, 1071-1076, 2001),

(ii) recrutamento aberrante de atividade de HDAC1 por fatores de transcrição em leucemia promielocítica aguda (APL) pelo gene de fusão do receptor α de PML-ácido retinóico (He et al. Nat ge-

net 18, 126-135, 1998)

(iii) recrutamento aberrante de atividade de HDAC pela proteína B-CL6 superexpressa em linfoma de não-Hodgkin (Dhordain et al. Nucleic Acid Res 26, 4645-4651, 1998) e finalmente

(iv) recrutamento aberrante de atividade de HDAC pela proteína de fusão AML-ETO em leucemia mielogênica aguda (AML subtipo M2; Wang et al. Proc Natl Acad Sci USA 95, 10860-10865, 1998). Neste subtipo de AML, o recrutamento da atividade de HDAC1 consequentemente resulta em silenciamento genético, um bloco de diferenciação e transformação oncogênica.

(v) "knock-out" do gene de HDAC1 em camundongos mostrou que HDAC1 tem um forte papel na proliferação de células-tronco embrionárias reprimindo os inibidores de cinase ciclina-dependentes $p21^{waf1}$ e $p27^{kip1}$ (Lagger et al. Embo J. 21, 2672-2681, 2002). Como o $p21^{waf1}$ é induzido por HDIs em muitas linhagens de células cancerígenas, a HDAC1 também deve ser um componente crucial na proliferação de células cancerígenas. Experiências iniciais de derrubamento genético à base de siRNA em células He-La suportam esta hipótese (Glaser et al. 310, 529-536, 2003).

(vi) HDAC2 é superexpressa em carcinoma de cólon com a ativação constitutiva da via de sinalização de wnt/β-catenina/TCF por perda da proteína funcional adenomatose polipose coli (APC) conforme relatado recentemente por Zhu et al. (Cancer Cell 5, 455-463, 2004).

Em nível molecular, inúmeros dados publicados com vários inibidores de HDAC como tricostatina A (TSA) mostraram que muitos genes relevantes para o câncer são supra- ou infra-regulados. Estes incluem $p21^{CIP1}$, ciclina E, fator de crescimento de transformação β (TGFβ), p53 ou os genes supressores de tumor de von Hippel-Lindau (VHL), que são supra-regulados, ao passo que Bcl-XL, bcl2, fator induzível de hipoxia (HIF)1α, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e ciclina A/D são infra-regulados por inibição de HDAC (revisto por Kramer et al. Trends Endocrin

Metabol 12, 294-300, 2001). Inibidores de HDAC reprimem as células em G1 e G2/M no ciclo celular e fazem a depleção de células na fase S, conforme mostrado para depsipeptídio como exemplo (Sandor et al., British J Cancer 83, 817-825, 2000). Compostos inibitórios de HDAC induzem a apoptose independente de p53 e caspase3/8 e têm vasta atividade antitumoral. Também já foi descrita a atividade antiangiogênica, que pode estar relacionada com a infra-regulação de VEGF e HIF1α. Em resumo, a inibição de HDAC afeta as células tumorosas em diferentes níveis moleculares e diversas proteínas celulares são atingidas.

O interessante é que se descobriu que inibidores de HDAC induzem a diferenciação celular e pode ser que esta atividade farmacológica também contribua para sua atividade anticancerígena. Por exemplo, recentemente foi apresentado que o ácido suberoilanilida hidroxâmico (SAHA) induz a diferenciação linhagens de células de câncer de mama, exemplificado pela re-síntese da proteína globular da membrana da gordura de leite (MFMG), proteína globular da gordura de leite e lipídio (Munster et al. Cancer Res. 61, 8492, 2001).

Existe cada vez mais fundamento para o sinergismo de inibidores de HDAC com quimioterápicos bem com fármacos específicos contra câncer. Por exemplo, foi mostrado o sinergismo para SAHA com o inibidor de cinase/cdk flavopiridol (Alemenara et al. Leukemia 16, 1331-1343, 2002), para LAQ-824 com o inibidor de bcr-abl cinase Glivec em células CML (Nimmanapalli et al. Cancer Res. 63, 5126-5135, 2003) e para SAHA e tricostatina A (TSA) com etoposida (VP16), cisplatina e doxorubicina (Kim et al. Cancer Res. 63, 7291-7300, 2003) e LBH589 com o inibidor de hsp90 17-alil-amino-desmetóxi-geldanamicina (17-AAG; George et al. Blood online, 28 de outubro de 2004). Também foi mostrado que a inibição de HDAC causa a re-expressão de receptores de estrogênio e androgênio em células de câncer de mama e próstata com o potencial de re-sensibilizar estes tumores para terapia anti-hormonal (Yang et al. Cancer Res. 60, 6890-6894, 2000; Nakayama et al. Lab Invest 80, 1789-1796, 2000).

Inibidores de HDAC de várias classes químicas já foram descri-

tos na literatura com quatro classes mais importantes, a saber, (i) análogos de ácido hidroxâmico, (ii) análogos de benzamida, (iii) peptídios/peptolídios cíclicos e (iv) análogos de ácido graxo. Recentemente foi publicado um resumo completo dos inibidores de HDAC conhecidos (Miller et al. J Med Chem 46, 5097-5116, 2003). Existem apenas dados limitados publicados com relação à especificidade desses inibidores de histona desacetilase. Em geral a maioria dos HDIs à base de hidroxamato não são específicos para as classes I e II das enzimas HDAC. Por exemplo. TSA inibe as HDACs 1, 3, 4, 6 e 10 com valores de IC_{50} em torno de 20 nM, ao passo que a HDAC8 foi inibida com IC_{50} = 0,49 μM (Tatamiya et al., AACR Annual Meeting 2004, Abstract #2451). Mas existem exceções como a HDI tubacina experimental, seletiva para a classe II da enzima HDAC 6 (Haggarty et al. Proc Natl Acad Sci USA 100, 4389-4394, 2003). Além disso, estão surgindo dados sobre a seletividade para a classe I de benzamida HDIs. MS-275 inibiu a classe I de HDAC1 e 3 com IC_{50} = 0,51 μM e 1,7 μM, respectivamente. Ao contrário, a classe II de HDACs 4, 6, 8 e 10 foi inibida com valores de IC_{50} > 100 μM, > 100 μM, 82,5 μM e 94,7 μM, respectivamente (Tatamiya et al., AACR Annual Meeting 2004, Abstract #2451). Até hoje ainda não ficou claro se a especificidade para a classe I ou II das enzimas HDAC ou de uma isoenzima simples definida deveria ser superior no que diz respeito à eficácia e índice terapêuticos.

Encontram-se em andamento estudos clínicos em câncer com inibidores de HDAC, a saber, com SAHA (Merck Inc.), ácido valpróico, FK228/depsipeptídio (Gloucester Pharmaceuticals/NCI), MS275 (Berlex-Schering), NVP LBH-589 (Novartis), PXD-101 (Topotarget/Curagen), MGCD0103 (methylgene Inc.) e butirato de pivaloiloximetil/Pivanex (Titan Pharmaceuticals). Estes estudos mostraram as primeiras evidências de eficácia clínica, recentemente salientadas por respostas parciais e completas com FK228/depsipeptídio em pacientes com linfoma de células T periféricas (Plekarz et al. Blood, 98, 2865-2868, 2001).

Publicações recentes também mostraram o possível uso médico de inibidores de HDAC em doenças diferentes de câncer. Estas doenças

incluem lúpus eritematoso sistêmico (Mishra et a. J Clin Invest 111, 539-552, 2003; Reilly et al. J. Immunol. 173, 4171-4178, 2004), artrite reumatóide (Chung et al. Mol Therapy 8, 707-717, 2003; Nishida et al. Arthritis & Rheumatology 50, 3365-3376, 2004), doenças inflamatórias (Leoni et al. Proc Natl Acad Sci USA 99, 2995-3000, 2002) e doenças neurodegenerativas como doença de Huntington (Steffan et al. Nature 413, 739-743, 2001, Hockly et al. Proc Natl Acad Sci USA 100(4):2041-6, 2003).

A quimioterapia para câncer foi estabelecida com base no conceito que células cancerígenas com proliferação descontrolada e alta proporção de células na mitose são preferencialmente eliminadas. Fármacos quimioterapêuticos tradicionais contra câncer eliminam completamente as células cancerígenas por indução de morte celular programada ("apoptose") usando processos e moléculas celulares básicos, a saber, RNA/DNA (agentes de alquilação e carbamilação, análogos de platina e inibidores de topoisomerase), metabolismo (fármacos desta classe são chamados de antimetabólitos) assim como o aparelho de fuso mitótico (estabilizando e desestabilizando inibidores de tubulina). Inibidores de histona desacetilases (HDIs) constituem uma nova classe de fármacos anticancerígenos com atividade indutora de diferenciação e apoptose. Vetorizando histona desacetilases, as HDIs afetam a acetilação de histona (proteína) e estrutura da cromatina, induzindo uma reprogramação transcricional complexa, exemplificada por reativação de genes supressores de tumor e repressão de oncogenes. Além de efetuar a acetilação de resíduos lisina N-terminais em proteínas histona de núcleo, existem alvos diferentes de histona importantes para a biologia de células cancerígenas como a proteína de choque térmico 90 (Hsp90) ou a proteína supressora de tumor p53. O uso médico de HDIs não deve ser restringido à terapia de câncer, uma vez que sua eficácia foi demonstrada em modelos para doenças inflamatórias, artrite reumatóide e neurodegeneração.

Técnica anterior

Pirrolil propenamidas benzoíla ou acetila substituídas estão descritas na literatura como inibidores de HDAC, considerando a que a conectividade do grupo acila está na posição 2 ou 3 da estrutura pirrol (Mai et al.,

Journal Med. Chem. 2004, Vol. 47, No. 5, 1098-1109). Outros derivados de ácido hidroxâmico pirrolila substituídas estão descritos na patente US 4960787 como inibidores de lipoxigenase ou na patente US 6432999 como inibidores de ciclooxigenase.

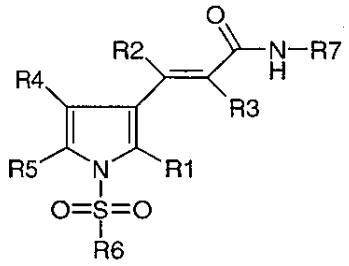
Vários compostos, que se afirma serem inibidores de HDAC, estão apresentados na publicação WO 01/38322; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, No. 24, 5097-5116; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, No. 4, 512-524; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, No. 5, 820-830; e em Current Opinion Drug Discovery 2002, Vol. 5, 487-499.

Continua a haver na técnica a necessidade de novos inibidores de HDACs que sejam bem tolerados e mais eficazes.

Descrição da Invenção

Foi agora descoberto que os derivados de N-sulfonilpirrol, que estão descritos mais detalhadamente abaixo, diferem profundamente dos compostos da técnica anterior e são inibidores eficazes de histona desacetilases e possuem propriedades surpreendentes e particularmente vantajosas.

A invenção refere-se portanto, em um primeiro aspecto (aspecto 1), a compostos de fórmula I



(I)

onde

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

R2 é hidrogênio ou 1-4C-alquila,

R3 é hidrogênio ou 1-4C-alquila,

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

R5 é hidrogênio, 1-4C-alquila, halogênio ou 1-4C-alcóxi,

R6 é -T1-Q1, onde

T1 é uma ligação, ou 1-4C-alquileno,

Q1 é Ar1, Aa1, Hh1, ou Ah1, onde

Ar1 é fenila, ou fenila substituída com R61 e/ou R62 fenila, onde

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

ou

T2 é uma ligação, e

R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, hidróxi-2-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-4C-alquila, fenil-1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, onde

Har1 é opcionalmente substituído com R6111 e/ou R6112, e é um anel heteroaromático insaturado monocíclico ou bicíclico fundido de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, onde

R6111 é halogênio ou 1-4C-alquila,

R6112 é 1-4C-alquila, e

R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-4C-Alquila ou hidróxi-2-4C-alquila,

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino, ou 4N-(1-4C-alquil)-piperazino,

ou

T2 é 1-4C-alquileno, ou 2-4C-alquileno interrompido por oxigênio, e

R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, hidróxi-2-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-4C-alquila, fenil-1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, onde

Har1 é opcionalmente substituído com R6111 e/ou R6112, e é um anel heteroaromático insaturado monocíclico ou bicíclico fundido de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, onde

R6111 é halogênio ou 1-4C-alquila,

R6112 é 1-4C-alquila, e

R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-4C-Alquila ou hidróxi-2-4C-alquila,

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino, 4N-(1-4C-alquil)-piperazino, imidazol, pirrol ou pirazol,

R62 é 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, halogênio, ciano, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alquilcarbonilamino, ou 1-4C-alquilsulfonilamino,

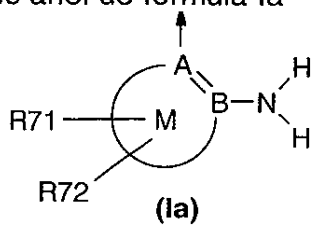
Aa1 é um radical bisaril constituído de dois grupos arila, que são independentemente selecionados de um grupo que consiste em fenila e naftila, e que estão ligados via uma ligação simples,

Hh1 é um radical bis-heteroarila constituído de dois grupos heteroarila, que são independentemente selecionados de um grupo que consiste em radicais heteroarila monocíclicos de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e que estão ligados via uma ligação simples,

Ah1 é um radical heteroaril-aril ou um radical aril-heteroarila constituído de um grupo heteroarila selecionado de um grupo que consiste em radicais heteroarila monocíclicos de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e um grupo aril selecionado de um grupo que consiste em fenila e naftila, no qual os referidos grupos heteroarila e aril estão ligados via uma ligação simples,

R7 é hidroxila, ou Cyc1, onde

Cyc1 é um sistema de anel de fórmula Ia



(Ia)

onde

A é C (carbono),

B é C (carbono),

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

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

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

Ar2 é um anel benzeno,

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

e os sais desses compostos.

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

onde

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

R2 é hidrogênio ou 1-4C-alquila,

R3 é hidrogênio ou 1-4C-alquila,

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

R5 é hidrogênio, 1-4C-alquila, halogênio ou 1-4C-alcóxi,

R6 é -T1-Q1, onde

T1 é uma ligação, ou 1-4C-alquileno,

Q1 é Ar1, Aa1, Hh1, ou Ah1, onde

Ar1 é fenila, ou fenila substituída com R61 e/ou R62 fenila, onde

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

T2 é uma ligação, 1-4C-alquileno, ou 2-4C-alquileno interrompido por oxigênio,

R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, hidróxi-2-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-4C-alquila, fenil-1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, onde

Har1 é opcionalmente substituído com R6111 e/ou R6112, e é um anel heteroaromático insaturado monocíclico ou bicíclico fundido de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos,

cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, onde

R6111 é halogênio ou 1-4C-alquila,

R6112 é 1-4C-alquila,

R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-2-4C-Alquila ou hidróxi-2-4C-alquila,

R62 é 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, halogênio, ciano, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alquilcarbonilamino, ou 1-4C-alquilsulfonilamino,

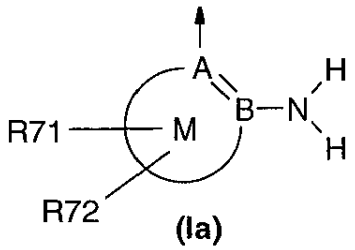
Aa1 é um radical bisaril constituído de dois grupos arila, que são independentemente selecionados de um grupo que consiste em fenila e naftila, e que estão ligados via uma ligação simples,

Hh1 é um radical bis-heteroarila constituído de dois grupos heteroarila, que são independentemente selecionados de um grupo que consiste em radicais heteroarila monocíclicos de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e que estão ligados via uma ligação simples,

Ah1 é um radical heteroaril-aril ou um radical aril-heteroarila constituído de um grupo heteroarila selecionado de um grupo que consiste em radicais heteroarila monocíclicos de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e um grupo aril selecionado de um grupo que consiste em fenila e naftila, no qual os referidos grupos heteroarila e aril estão ligados via uma ligação simples,

R7 é hidroxila, ou Cyc1, onde

Cyc1 é um sistema de anel de fórmula Ia



(Ia)

onde

A	é C (carbono),
B	é C (carbono),
R71	é hidrogênio, halogênio, 1-4C-alquila, ou 1-4C-alcóxi,
R72	é hidrogênio, halogênio, 1-4C-alquila, ou 1-4C-alcóxi,
M	com inclusão de A e B é um anel Ar2 ou um anel Har2, onde
Ar2	é um anel benzeno,
Har2	é um anel heteroaromático insaturado monocíclico de 5 ou 6 membros compreendendo um a três heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

e os sais desses compostos.

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

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

1-4C-Alquileno é um radical alquileno de cadeia ramificada ou, em particular, de cadeira reta tendo 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2-CH_2-$), trimetileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-$) e o radical tetrametileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$).

2-4C-Alquileno interrompido por oxigênio significa um radical alquileno de cadeia reta tendo 1 a 4 átomos de carbono que é adequadamente interrompido por um átomo de oxigênio tal como, por exemplo o radical [$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$].

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

cais etóxi e metóxi.

1-4C-Alcóxi-1-4C-alquila representa um dos radicais 1-4C-alquila acima mencionados, que é substituído com um ou mais dos radicais 1-4C-alcóxi acima mencionados. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais metoximetila, metoxietila e isopropoxietila, em particular ou radicais 2-metoxietila e 2-isopropoxietila.

1-4C-Alcóxi-2-4C-alquila representa um dos radicais 2-4C-alquila acima mencionados, que é substituído com um dos radicais 1-4C-alcóxi acima mencionados. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais metoxietila, etoxietila e isopropoxietila, em particular os radicais 2-metoxietila, e 2-etoxietila e 2-isopropoxietila.

Hidróxi-2-4C-alquila representa um dos radicais 2-4C-alquila acima mencionados, que é substituído com um radical hidróxi. Um exemplo que pode ser mencionado é o radical 2-hidroxietil ou 3-hidroxipropila.

Fenil-1-4C-alquila significa um dos radicais 1-4C-alquila acima mencionados, que é substituído com um radical fenila. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais benzila e fenetila.

Halogênio no contexto da invenção é bromo ou, em particular, cloro ou flúor.

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

1-4C-Alquilcarbonilamino representa um radical amino que é substituído com um dos radicais 1-4C-alquilcarbonila acima mencionados. Um exemplo que pode ser mencionado é o radical acetamido [$CH_3C(O)$-NH-].

1-4C-Alquilsulfonilamino é, por exemplo, o radical propilsulfonilamino [$C_3H_7S(O)_2NH$-], etilsulfonilamino [$C_2H_5S(O)_2NH$-] e metilsulfonilamino [$CH_3S(O)_2NH$-].

Aa1 é um radical bisarila constituído de dois grupos arila, que são independentemente selecionados de um grupo que consiste em fenila e naftila, e que estão ligados via uma ligação simples.

Aa1 pode incluir, sem limitação, o radical bifenila, por exemplo o

radical 1,1'-bifen-4-ila ou 1,1'-bifen-3-ila.

Hh1 é um radical bis-heteroarila constituído de dois grupos heteroarila,

que são independentemente selecionados de um grupo que consiste em radicais heteroarila monocíclicos de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e que estão ligados via uma ligação simples.

Hh1 pode incluir, sem limitação, os radicais bitiofenila, bipiridila, pirazolil-piridinila (em particular pirazol-1-il-piridinila), imidazolil-piridinila (em particular imidazol-1-il-piridinila) ou piridinil-tiofenila, por exemplo o radical 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila.

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

Ah1 é um radical heteroarilarila ou um radical arilheteroarila constituído de um grupo heteroarila selecionado de um grupo que consiste em radicais heteroarila monocíclicos de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e um grupo arila selecionado de um grupo que consiste em fenila e naftila, no qual os referidos grupos heteroarila e arila estão ligados via uma ligação simples.

O radical Ah1 pode estar ligado via o referido heteroarila ou via a referida porção arila ao grupo molecular original.

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

Ah1 pode incluir, sem limitação, os radicais fenil-tiofenila ou fenil-piridila.

Alternativamente, Ah1 pode incluir, sem limitação, os radicais furanil-fenila, pirazolil-fenila (por exemplo pirazol-1-il-fenila ou 1H-pirazol-4-il-fenil), imidazolil-fenila (por exemplo imidazol-1-il-fenil) ou piridinil-fenila.

Em um detalhe especial, radicais Ah1 exemplificativos podem

incluir 3-(pirazolil)-fenila, 4-(pirazolil)-fenila, 4-(piridinil)-fenila ou 3-(piridinil)-fenila.

Em um outro detalhe especial, radicais Ah1 exemplificativos podem incluir 3-(pirazol-1-il)-fenila, 4-(pirazol-1-il)-fenila, 4-(piridin-4-il)-fenila, 3-(piridin-4-il)-fenila, 4-(piridin-3-il)-fenila, 3-(piridin-3-il)-fenila, 3-(1H-pirazol-4-il)-fenila ou 4-(1H-pirazol-4-il)-fenila.

Deve-se observar que cada um dos radicais Hh1 e Ah1 está ligado à porção T1 de preferência via um átomo de carbono do anel.

Har1 é opcionalmente substituído com R6111 e/ou R6112, e é um radical heteroarila insaturado (heteroaromático) monocíclico ou bicíclico fundido de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em uma modalidade são mencionados heteroarila bicíclicos, benzo-fundidos, de 9 ou 10 membros compreendendo um a três, em particular um ou dois, heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de Har1 incluem, sem limitação, tiofenila, furanila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinil ou piridazinil; e, em particular, os derivados benzo-fundidos estáveis dos mesmos, tais como por exemplo benzotiofenila, benzofuranila, indolila, benzoxazolila, benzotiazolila, indazolila, benzimidazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzofurazanila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, ftalazinila ou cinnolinil; e purinila, indolizinila, naftiridinila ou pteridinila.

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

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

Em ainda uma outra modalidade especial, o radical Har1 exemplificativo pode ser piridinila, tal como por exemplo piridin-2-ila, piridin-3-ila

ou piridin-4-ila.

Como outros exemplos de Har1 podemos menciona-los os derivados R6111- e/ou R6112-substituídos dos radicais Har1 exemplificativos acima mencionados.

Har1-1-4C-Alquila significa um dos radicais 1-4C-Alquila acima mencionados, tal como por exemplo metila, etila ou propila, substituída com um dos radicais Har1 acima mencionados, tal como por exemplo imidazolila, benzimidazolila, indolila ou pirrolila e outros ou os derivados substituídos dos mesmos. Como exemplos podemos mencionar, sem limitação, piridinilmetila (por exemplo piridin-3-il-metila), imidazolilmetila, pirrolilmetila, 2-imidazolileti-la (por exemplo 2-imidazol-5-il-etila), 2-piridiniletila, 3-(benzofuran-2-il)propi-la, 3-(benzimidazol-2-il)propila, 2-indoliletila (por exemplo 2-indol-2-il-etil ou 2-indol-3-il-etila), indolilmetila (por exemplo indol-2-il-metila, indol-3-il-metila ou indol-5-il-metila), 2-benzimidazoliletila (por exemplo 2-benzimidazol-2-iletila), benzimidazolilmetila (por exemplo benzimidazol-2-il-metila), e outros.

Em uma modalidade especial radicais Har1-1-4C-Alquila exemplificativos podem incluir piridinilmetil (por exemplo piridin-3-il-metila, piridin-4-il-metila ou piridin-4-il-metila), 2-piridiniletila (por exemplo 2-piridin-3-il-etila), indolilmetila (por exemplo indol-2-il-metila, indol-3-il-metila ou indol-5-il-metila) ou 2-indoliletila (por exemplo 2-indolil-2-il-etila ou 2-indolil-3-il-etila).

Em uma outra modalidade especial radicais Har1-1-4C-Alquila exemplificativos podem incluir piridin-3-il-metila, piridin-4-il-metila, 2-piridin-3-il-etila, indol-2-il-metila, indol-3-il-metila, indol-5-il-metila, 2-indolil-2-il-etila ou 2-indolil-3-il-etila.

No contexto do radical Har1-1-4C-alquila, deve-se mencionar que a porção Har1 está de preferência ligada à porção 1-4C-Alquila via um átomo de carbono do anel.

Uma modalidade dos radicais Har1-1-4C-alquila, onde a porção Har1 é um anel bicíclico fundido contendo um anel benzeno refere-se aos radicais onde a porção Har1 está de preferência ligado à porção 1-4C-alquila via um átomo de carbono de anel do anel compreendendo um ou mais heteroátomos.

Uma outra modalidade desses radicais Har1-1-4C-alquila, onde a porção Har1 é anel bicíclico fundido contendo um anel benzeno, refere-se aos radicais onde a porção Har1 está de preferência ligado à porção 1-4C-alquila via um átomo de carbono de anel do anel benzeno.

Har2 significa um anel heteroaromático insaturado monocíclico de 5 ou 6 membros compreendendo um a três heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre.

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

Em uma modalidade especial, um radical Har2 exemplificativo pode ser piridina.

Cyc1 significa um sistema de anel de fórmula Ia, que está ligado ao átomo de nitrogênio do grupo carboxamida via a porção A. Cyc1 pode incluir, sem limitação, 2-aminofenila substituída com R71 e/ou R72.

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

No contexto da presente invenção, deve ficar entendido que, quando duas porções estruturais dos compostos de acordo com esta invenção estão ligadas via um constituinte que tem o significado de "ligação", então as duas referidas porções estão diretamente presas entre si via uma ligação simples.

Em geral, a menos que de outra especificado, os grupos heterocíclicos mencionados nesta invenção referem-se a todas as suas formas isoméricas possíveis.

Os grupos heterocíclicos mencionados nesta invenção referem-se em particular, a menos que de outra especificado, a todos os isômeros de posição possíveis dos mesmos.

Assim, por exemplo, o termo piridila ou piridinila, isolado ou como parte de um outro grupo, inclui piridin-2-ila, piridin-3-ila e piridin-4-ila.

Constituintes que são opcionalmente substituídos da maneira aqui mencionada podem ser substituídos em qualquer posição possível, a

menos que de outra forma especificado.

Os grupos carbocíclicos, isolados ou como parte de outros grupos, mencionados nesta invenção podem ser substituídos com seus substituintes dados ou grupos moleculares originais em qualquer átomo de carbono substituível no anel, a menos que de outra forma especificado.

Os grupos heterocíclicos, isolados ou como parte de outros grupos, mencionados nesta invenção podem ser substituídos com seus substituintes dados ou grupos moleculares originais em qualquer posição possível, tal como por exemplo em qualquer átomo de carbono ou de nitrogênio substituível no anel, a menos que de outra forma especificado.

Anéis contendo átomos de nitrogênio do anel do tipo imino quaternizável (-N=) podem de preferência não ser quaternizados nos átomos de nitrogênio do anel do tipo imino pelos substituintes ou grupos moleculres originais mencionados.

Presume-se que qualquer heteroátomo de um anel heterocíclico com valências não satisfeitas aqui mencionado possua os átomos de hidrogênio para satisfazer as valências.

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

Sais adequados para compostos de fórmula I - dependendo da substituição - são todos sais de adição ou todos os sais com bases. Pode-se mencionar em particular dos ácidos e bases inorgânicos ou orgânicas farmacologicamente aceitáveis normalmente usados em farmácia. De um lado, são adequados os sais de adição de ácido insolúveis em água e, em particular, os sais de adição solúveis em água com ácidos tais como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glicônico, ácido benzóico, ácido 2-(4-hidroxibenzil)benzóico, ácido butírico, ácido sulfossalicílico, ácido maléico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embônico, ácido esteárico, ácido toluenossulfônico, ácido metanossulfônico ou ácido 3-hidróxi-2-naftóico, os ácidos sendo empregados em preparação salina - dependendo de o ácido ser um ácido mo-

nobásico ou polibásico e dependendo de qual sal é desejado - em uma proporção quantitativa equimolar ou em uma proporção diferente daquela.

Por outro lado, sais com bases - dependendo da substituição - também são adequados. Como exemplos de sais com bases mencionados os sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, alumínio, magnésio, titânio, amônio, meglumina ou guanidínio, também neste caso as bases são empregados em preparação salina em uma proporção quantitativa equimolar ou em uma proporção diferente daquela.

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

Como sabe o especialista, os compostos da invenção bem como seus sais podem conter, por exemplo quando isolados na forma cristalina, quantidades variáveis de solventes. Estão portanto incluídos no escopo da invenção todos os solvatos e em particular todos os hidratos dos compostos de fórmula I assim como todos os solvatos e em particular todos os hidratos dos sais dos compostos de fórmula I.

Os substituintes R61 e R62 dos compostos de fórmula I podem estar presos na posição orto, meta ou para em relação à posição de ligação onde o anel fenila está ligado a T1, sendo dada preferência à ligação na posição meta ou, em particular, na posição para.

Em uma outra modalidade, Ar1 é fenila que é monossubstituído com R61, preferência sendo dada à ligação de R61 na posição meta ou para em relação à posição de ligação em que o anel fenila está ligado a T1.

Ainda em uma outra modalidade, Ar1 é fenila que é monossubstituído com R61, preferência sendo dada à ligação de R61 na posição para em relação à posição de ligação em que o anel fenila está ligado a T1.

Em ainda uma outra modalidade, Ar1 é fenila que é monossubstituído com R61, preferência sendo dada à ligação de R61 na posição meta em relação à posição de ligação em que o anel fenila está ligado a T1.

Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção que mais merecem ser mencionados são os compostos de fórmula I

onde

R1 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,

R2 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,

R3 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,

R4 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,

R5 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,

R6 é -T1-Q1, onde

T1 é uma ligação, ou 1-4C-alquileno,

Q1 é Ar1, Aa1, Hh1, ou Ah1, onde

Ar1 é fenila, ou fenila substituída com R61, onde

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

ou

T2 é uma ligação,

R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, onde

Har1 é ou

um anel heteroaromático insaturado monocíclico de 5 membros compreendendo um, dois ou três heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou

um anel heteroaromático insaturado monocíclico de 6 membros compreendendo um ou dois átomos de nitrogênio, ou

um anel heteroaromático insaturado bicíclico fundido de 9 membros compreendendo um, dois ou três heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou

um anel heteroaromático insaturado bicíclico fundido de 10 membros compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e

R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-4C-alquila,

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

ou

T2 é 1-4C-alquileno,

R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, onde

Har1 é ou

um anel heteroaromático insaturado monocíclico de 5 membros compreendendo um, dois ou três heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou

um anel heteroaromático insaturado monocíclico de 6 membros compreendendo um ou dois átomos de nitrogênio, ou

um anel heteroaromático insaturado bicíclico fundido de 9 membros compreendendo um, dois ou três heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou

um anel heteroaromático insaturado bicíclico fundido de 10 membros compreendendo um ou dois heteroátomos, cada um sendo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, e

R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-4C-alquila,

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

Aa1 é um radical bifenila,

Hh1 é um radical bipiridila, pirazolil-piridinila, imidazolil-piridinila, ou piridinil-tiofenila,

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

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 2 da presente invenção que mais merecem ser mencionados são os compostos de fórmula I

onde

R1 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,

R2 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,

R3 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
R4 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
R5 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
R6 é -T1-Q1, onde
T1 é uma ligação, ou 1-4C-alquileno,
Q1 é Ar1, ou Aa1, onde
Ar1 é fenila, ou fenila substituída com R61, onde
R61 é 1-4C-alquila, ou -T2-N(R611)R612, onde
T2 é uma ligação, ou 1-4C-alquileno,
R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou Har1-1-4C-alquila, onde
Har1 é imidazolila, benzimidazolila, indolila ou pirrolila,
R612 é hidrogênio, ou 1-4C-alquila,
Aa1 é um radical bifenila,
R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,
e os sais desses compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção em particular que mais merecem ser mencionados são os compostos de fórmula I

onde

R1 é hidrogênio,
R2 é hidrogênio,
R3 é hidrogênio,
R4 é hidrogênio,
R5 é hidrogênio,
R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, ou Ah1, onde
T1 é uma ligação, ou 1-2C-alquileno,
Q1 é Ar1, onde
Ar1 é fenila, ou fenila substituída com R61, onde
R61 é 1-4C-alquila, ou -T2-N(R611)R612, onde

ou

T2 é uma ligação,
R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-2C-alquila, ou Har1-1-2C-

alquila, onde

Har1 é piridinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzofuranila, benzotiofenila ou indolila, e

R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-3C-alquila,

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

ou

T2 é 1-2C-alquileno,

R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-2C-alquila, ou Har1-1-2C-alquila, onde

Har1 é piridinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzofuranila, benzotiofenila ou indolila, e

R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-3C-alquila,

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

Aa1 é um radical bifenila,

Hh1 é um radical bipiridila, pirazolil-piridinila, imidazolil-piridinila, ou piridinil-tiofenila,

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

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 2 da presente invenção que em particular mais merecem ser mencionados são os compostos de fórmula I

onde

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, ou bifenila, onde
T1 é uma ligação, ou 1-2C-alquileno,
Q1 é Ar1, onde
Ar1 é fenila, ou fenila substituída com R61, onde
R61 é 1-4C-alquila, ou -T2-N(R611)R612, onde
T2 é uma ligação, ou 1-2C-alquileno,
R611 é 1-4C-alquila, ou Har1-1-2C-alquila, onde
Har1 é benzimidazolila ou indolila,
R612 é 1-4C-alquila,
R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,
e os sais desses compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção que mais particularmente merecem ser mencionados são os compostos de fórmula I

onde
R1 é hidrogênio,
R2 é hidrogênio,
R3 é hidrogênio,
R4 é hidrogênio,
R5 é hidrogênio,
R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, onde
T1 é uma ligação,
Q1 é Ar1, onde
Ar1 é fenila, ou fenila substituída com R61, onde
R61 é 1-4C-alquila, ou -T2-N(R611)R612, onde
ou
T2 é uma ligação,
R611 é 1-4C-alquila, e
R612 é 1-4C-alquila,
ou
T2 é 1-2C-alquileno,
R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-2C-alquila, ou Har1-1-2C-

alquila, onde

Har1 é piridinila, ou indolila, e

R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-3C-alquila,

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

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

Hh1 é um radical piridinil-tiofenila,

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

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 2 da presente invenção que mais particularmente merecem ser mencionados são os compostos de fórmula I

onde

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, bifenila, ou benzila, onde

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila substituída com R61, em particular 4-(R61)-fenila, onde

R61 é metila, dimetilamino, ou -T2-N(R611)R612, onde

T2 é metileno,

R611 é metil ou 2-(indol-2-il)etila,

R612 é metila,

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção a

serem enfatizados são os compostos de fórmula I

onde

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, onde

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, onde

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

ou

T2 é uma ligação,

R611 é metila, e

R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

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

Har1 é piridinil ou indolila, e

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

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

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

Hh1 é um radical piridinil-tiofenila,

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

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção a

serem mais enfatizados são os compostos de fórmula I

onde

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, onde

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, onde

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

ou

T2 é uma ligação,

R611 é metila, e

R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

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

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

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

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

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

Hh1 é 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila,

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

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

Compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção a serem particularmente enfatizados são os compostos de fórmula I

onde

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, onde

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, onde

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

ou

T2 é uma ligação,

R611 é metila, e

R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

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

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

R612 é hidrogênio,

ou

T2 é metileno,

R611 é metila, ou 2-(Har1)-etila, onde

Har1 é indol-2-ila, e

R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

R611 é 2-(Har1)-etila, onde

Har1 é indol-2-ila, e

R612 é 2-hidróxi-etila,

ou

T2 é metileno, e

R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

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

Hh1 é 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila,

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

R7 é hidroxila,

e os sais desses compostos.

Outros compostos de acordo com o aspecto 1 da presente invenção a serem particularmente enfatizados são os compostos de fórmula I onde

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, onde

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, onde

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

ou

T2 é uma ligação,

R611 é metila, e

R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

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

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

R612 é hidrogênio,

ou

T2 é metileno,

R611 é metila, ou 2-(Har1)-etila, onde

Har1 é indol-2-ila, e

R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

R611 é 2-(Har1)-etila, onde

Har1 é indol-2-ila, e

R612 é 2-hidróxi-etila,

ou

T2 é metileno, e

R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

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

Hh1 é 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila,

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

R7 é 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

Interesse especial nos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos desta invenção que estão incluídos - dentro do escopo desta invenção - em uma ou, quando possível uma combinação de mais das modalidades a seguir.

Uma modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde R1, R2, R3, R4 e R5 são

todos hidrogênio.

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

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde R7 é Cyc1, sendo que em uma submodalidade da mesma Cyc1 é 2-fenila.

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

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde R6 é Aa1.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde R6 é Ar1 ou $-CH_2-$Ar1.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde Ar1 é fenila substituída com R61.

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

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

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde R6 é Hh1.

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

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde T2 é uma ligação.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde T2 é 1-4C-alquileno,

tal como por exemplo metileno.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

R6 é Ar1, onde

Ar1 é fenila substituída com R61, onde

R61 é -T2-N(R611)R612, onde

T2 é uma ligação.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

R6 é Ar1, onde

Ar1 é fenila substituída com R61, onde

R61 é -T2-N(R611)R612, onde

T2 é 1-4C-alquileno, tal como por exemplo metileno.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Ar1, onde

Ar1 é qualquer um selecionado do grupo que consiste em

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presen-

te invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Aa1, onde

Aa1 é um radical bifenila.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Ha1, onde

Ha1 é um radical piridinil-tiofenila.

Uma outra modalidade dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Ah1, onde

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

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

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

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

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

Uma modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Ar1, onde

Ar1 é qualquer um selecionado do grupo que consiste em

3-metil-fenila, 4-metil-fenila,
3-dimetilamino-fenila, 4-dimetilamino-fenila,
3-aminometil-fenila, 4-aminometil-fenila,
3-(morfolin-4-il-metil)-fenila, 4-(morfolin-4-il-metil)-fenila,
3-(N-benzilamino-metil)-fenila, 3-(N-isobutilamino-metil)-fenila,
4-(N-benzilamino-metil)-fenila, 4-(N-isobutilamino-metil)-fenila,
3-[N-(piridin-3-il-metil)amino-metil]-fenila, 3-[N-(piridin-4-il-metil)amino-metil]-fenila,
3-[N-(indol-5-il-metil)amino-metil]-fenila, 3-[N-(indol-3-il-metil)amino-metil]-fenila,
4-[N-(piridin-3-il-metil)amino-metil]-fenila, 4-[N-(piridin-4-il-metil)amino-metil]-fenila,
4-[N-(indol-5-il-metil)amino-metil]-fenila, 4-[N-(indol-3-il-metil)amino-metil]-fenila,
3-(N,N-dimetilamino-metil)-fenila, 4-(N,N-dimetilamino-metil)-fenila,
3-{N,N-[2-(indol-2-il)-etil]-metil-amino-metil}-fenila, 4-{N,N-[2-(indol-2-il)-etil]-metil-amino-metil}-fenila,
3-{N,N-[2-(indol-2-il)-etil]-(2-hidroxietil)-amino-metil}-fenila, e 4-{N,N-[2-(indol-2-il)-etil]-(2-hidroxietil)-amino-metil}-fenila, e

R7 é hidroxila,

e sais dos mesmos.

Uma outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Aa1, onde

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

R7 é hidroxila,

e sais dos mesmos.

Uma outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Ha1, onde

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

R7 é hidroxila,

e sais dos mesmos.

Uma outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Ah1, onde

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

R7 é hidroxila,

e sais dos mesmos.

Uma outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Ar1, onde

Ar1 é qualquer um selecionado do grupo que consiste em

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R7 é 2-aminofenila,

e sais dos mesmos.

Uma outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Aa1, onde

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

R7 é 2-aminofenila,

e sais dos mesmos.

Uma outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Ha1, onde

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

R7 é 2-aminofenila,

e sais dos mesmos.

Uma outra modalidade especial dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula I, onde

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

R6 é Ah1, onde

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

R7 é 2-aminofenila,

e sais dos mesmos.

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

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

acrilamida

2. N-hidróxi-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrilamida
3. (E)-3-[1-(Bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida
4. (E)-3-[1-(4-Dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida
5. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
6. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrilamida
7. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
8. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
9. (E)-N-hidróxi-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-il)-etil]-metil-amino)-metil)-benzeno sulfonil] -1H-pirrol-3-il)-acrilamida
10. (E)-3-[1-(4-Dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida
11. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-{[(piridin-3-ilmetil)-amino]-metil}-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
12. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-{[(1H-indol-3-ilmetil)-amino]-metil}-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
13. (E)-3-{1-[4-(Benzilamino-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidróxi-acrilamida
14. (E)-N-hidróxi-3-{1-[4-(isobutilamino-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida
15. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-{[(1H-indol-5-ilmetil)-amino]-metil}-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
16. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-{[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil}-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
17. (E)-3-[1-(4-Aminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida
18. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-

3-il]-acrilamida

19. (E)-N-hidróxi-3-{1-[4-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida
20. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(4-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
21. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(4-piridin-3-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
22. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[4-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida
23. (E)-3-[1-(Bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidróxi-acrilamida
24. (E)-N-hidróxi-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
25. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
26. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
27. (E)-N-hidróxi-3-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
28. (E)-N-hidróxi-3-{1-[4-({(2-hidróxi-etil)-[2-(1H-indol-2-il)-etil]-amino}-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida
29. (E)-N-hidróxi-3-[1-(3-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
30. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(3-piridin-4-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
31. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(3-piridin-3-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
32. (E)-N-hidróxi-3-{1-[3-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida e
33. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[3-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,

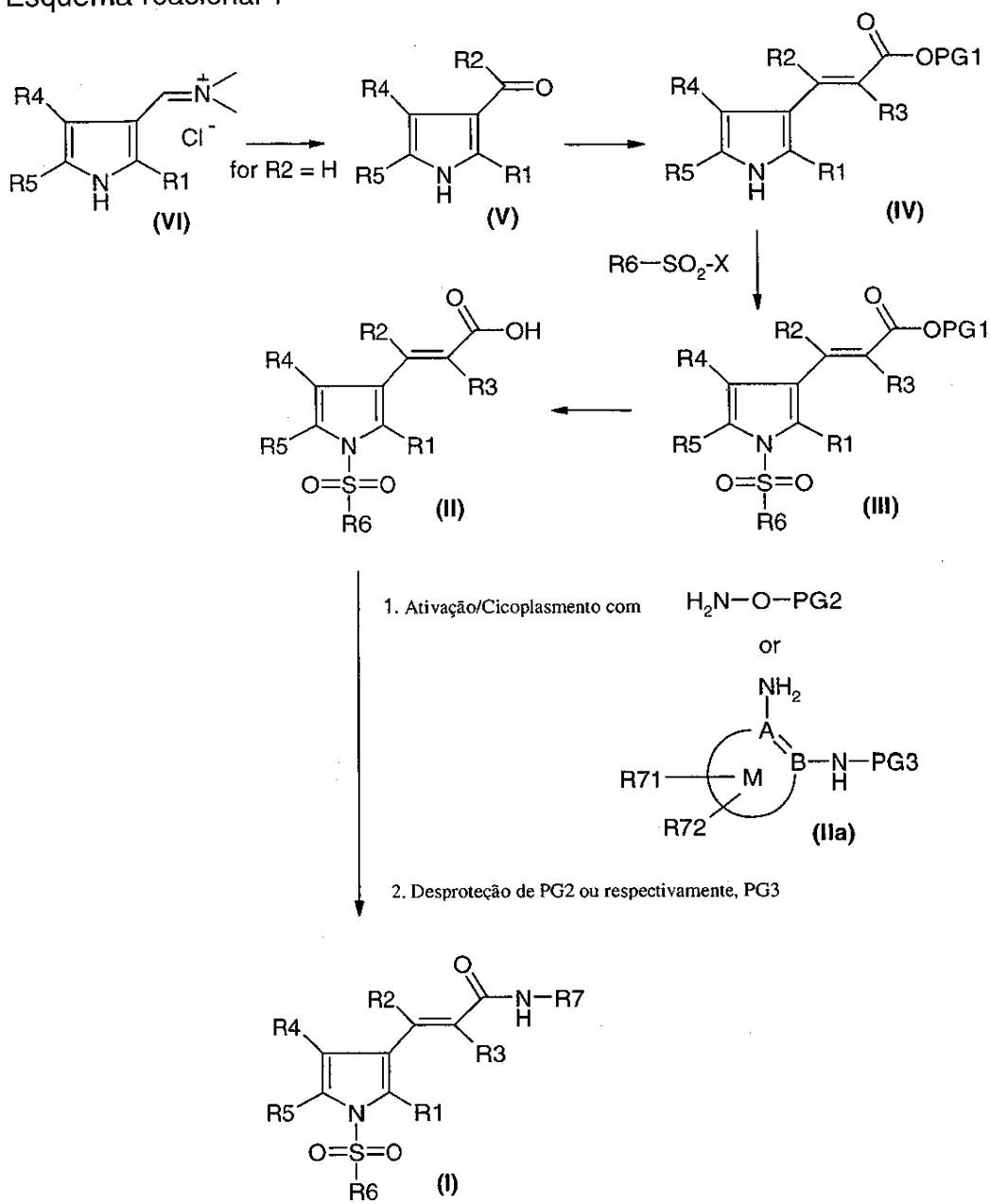
e sais dos mesmos.

Os compostos de a presente invenção podem ser preparados,

por exemplo, da maneira mostrada nos esquemas reacionais mostrados abaixo e de acordo com as etapas reacionais especificadas a seguir, ou, em particular, de uma maneira descrita a título de exemplos nos exemplos a seguir, ou de forma análoga ou similar usando procedimentos de preparação e estratégias de síntese conhecidas pelo versado na técnica.

No esquema reacional 1 a cadeia de carbono dos compostos de fórmula V, onde R1, R2, R4 e R5 têm os significados mencionados acima, e é aumentada, por exemplo, por uma reação de condensação (com um derivado de ácido malônico) ou por uma reação de Wittig ou Julia, em particular no caso em que R2 é hidrogênio, por uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons (com um éster dialquílico do ácido β-(alcoxicarbonil)fosfônico para obter compostos de fórmula IV, onde R1, R2, R3, R4 e R5 têm os significados mencionados acima e PG1 representa uma grupo protetor temporário adequado para o grupo carboxila, por exemplo terc-butila ou um dos grupos protetores conhecidos na técnica mencionados em "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. Greene e P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3rd Ed.) ou em "Protecting Groups (Thieme Foundations organic Chemistry Series N Group" de P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

Esquema reacional 1



Os compostos de fórmula V, onde R1, R2, R4 e R5 têm os significados acima, são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na técnica, ou podem ser obtidos da maneira descrita nos exemplos a seguir para o caso em que R2 é hidrogênio a partir de compostos de fórmula VI.

Os compostos de fórmula VI são conhecidos ou são acessíveis de maneira conhecida ou da maneira descrita nos exemplos a seguir.

Os compostos de fórmula IV, onde R1, R2, R3, R4 e R5 têm os significados mencionados acima e PG1 representa um grupo protetor adequado, podem ser reagidos com compostos de fórmula R6-SO_2-X, onde R6 tem os significados mencionados acima e X é um grupo deslocável adequado, tal como por exemplo cloro, para dar os compostos de fórmula III correspondentes.

Na etapa de reação seguinte, o grupo protetor PG1 de compostos de fórmula III pode ser removido de maneira descrita nos exemplos a seguir ou conforme conhecido na técnica para dar compostos de fórmula II.

Os compostos de fórmula R6-SO_2-X são conhecidos ou podem ser preparados de maneira conhecida.

Os compostos de fórmula II, onde R1, R2, R3, R4, R5 e R6 têm os significados dados acima, podem ser acoplados com compostos de fórmulas H_2N-O-PG2 onde PG2 é um grupo protetor de oxigênio adequado tal como por exemplo um grupo de sililа ou tetrahidropiran-2-ila, ou IIa, onde PG3 representa um grupo protetor de nitrogênio adequado tal como por exemplo o grupo protetor de terc-butoxicarbonila, por reação com reagentes de ligação da ligação amida opcionalmente na presença de aditivos de acoplamento conhecidos pelo versado na técnica. Reagentes de ligação da ligação amida exemplificativos conhecidos pelo versado na técnica que podem ser mencionados são, por exemplo, carbodiimidas (por exemplo diciclohexilcarbodiimida ou, de preferência, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida), derivados de ácido azodicarboxílico (por exemplo dietil azodicarboxilato), sais de urônio [por exemplo tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio ou hexafluorfosfato de O-(benzotriazol-1il)-N,N,N',N'-tetrametil-urônio] e N,N'-carbonildiimidazol.

Alternativamente, os compostos de fórmula II podem ser ativados antes da reação de acoplamento formando um halogeneto de ácido ou um anidrido de ácido opcionalmente em um procedimento in situ sem isolamento do halogeneto de ácido ou anidrido de ácido.

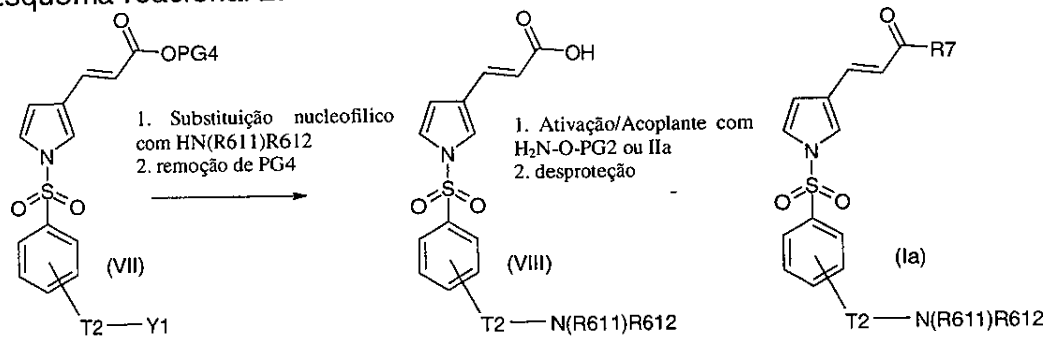
Compostos de fórmulas H_2N-O-PG2 ou IIa são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com processos conhecidos na técnica.

Remoção dos grupos protetores PG2 ou PG3 pode ser obtida de maneira conhecida no versada na técnica ou da maneira descrita nos exemplos a seguir para dar compostos de fórmula I, onde R1, R2, R3, R4, R5, R6 e R7 têm os significados mencionados acima.

Compostos de fórmula I, onde T2 é 1-4C-alquileno, em particular metileno, podem ser preparados da maneira representada nos esquemas reacionais 2 a 5 a seguir, e especificados abaixo, ou da maneira descrita a título de exemplo nos exemplos a seguir, ou de maneira análoga ou similar.

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

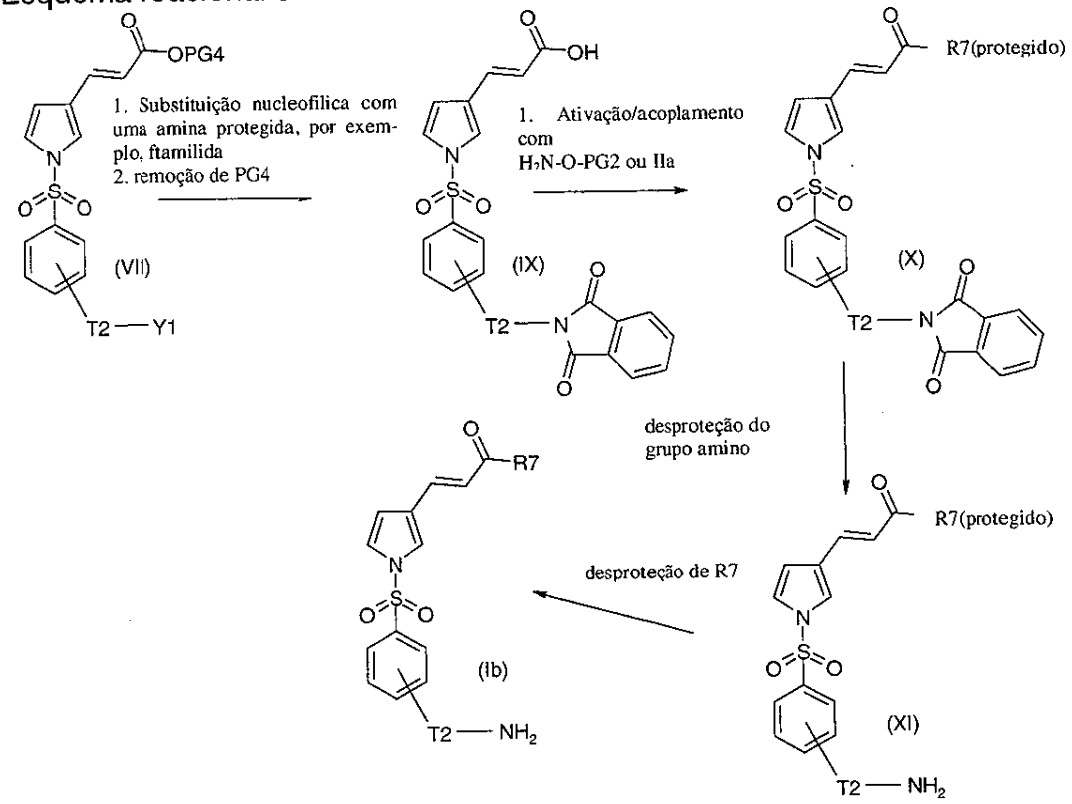
Esquema reacional 2:



Alternativamente, como mostrado no esquema reacional 3, os compostos de fórmula VII, onde T2 é 1-4C-alquileno, em particular metileno, e Y1 é um grupo deslocável adequado, tal como por exemplo iodo, cloro ou, em particular, bromo, e PG4 representa um grupo protetor temporário adequado para o grupo carboxila, por exemplo terc-butila, podem ser reagidas com uma amina temporariamente protegida (uma amina primária ou, em par-

ticular, uma amina secundária), tal como por exemplo ftalimida, para dar em uma reação de substituição nucleofílica conhecida na técnica compostos de amino, que são desprotegidos por remoção de PG4 para dar ácidos livres correspondentes de fórmula IX, que podem ser acoplados com compostos de fórmulas H2N-O-PG2 ou IIa como descrito acima para dar compostos de fórmula X correspondentes.

Esquema reacional 3:



A porção amino dos compostos de fórmula X podem ser desprotegidas de maneira conhecida na técnica para dar compostos de fórmula XI correspondentes, tal como por exemplo quando se usa o grupo protetor ftalimido, este pode ser removido de maneira usual pelo versado na técnica, por exemplo com a ajuda de hidrazina.

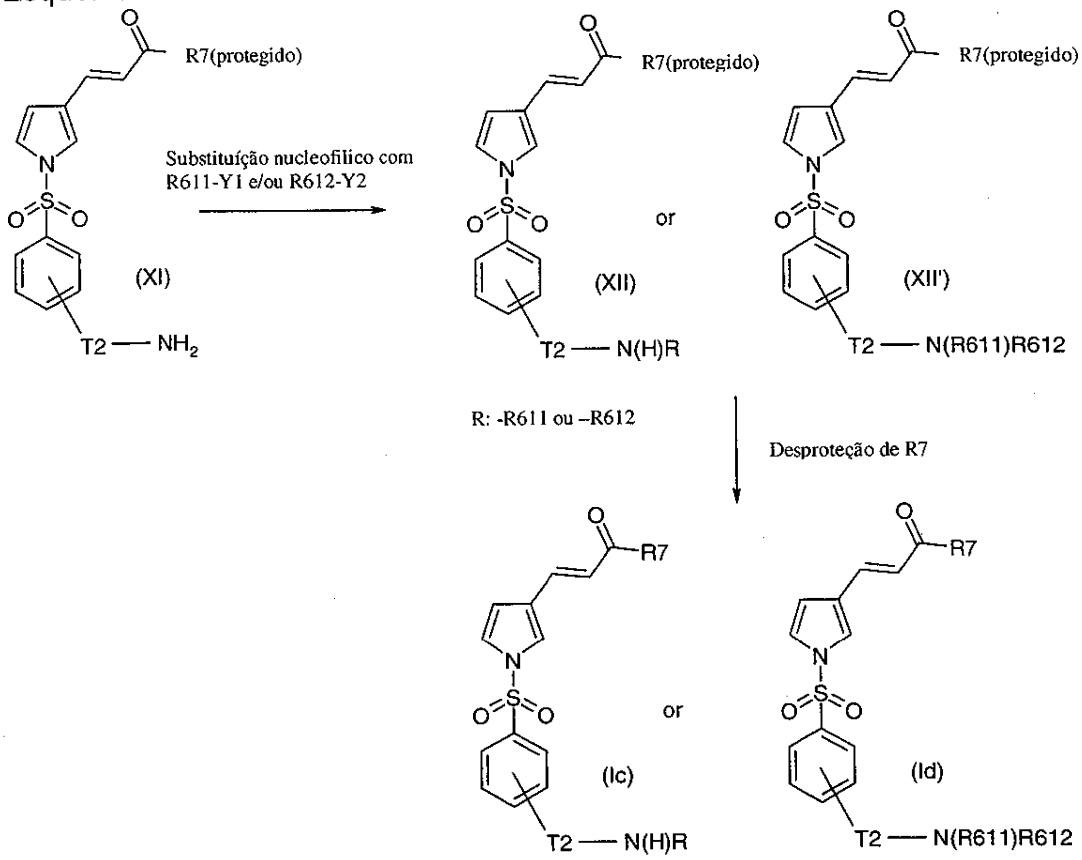
Os compostos de fórmula XI podem ser desprotegidos para dar compostos de fórmula Ib correspondentes.

Alternativamente, como mostrado no esquema reacional 4, os compostos de fórmula XI podem ser reagidos com compostos de fórmula

R611-Y1 e/ou R612-Y2, onde R611 e R612 têm os significados dados acima e são diferentes de hidrogênio e Y1 e Y2 sã grupos deslocáveis adequados tal como por exemplo cloro, bromo, iodo ou um grupo deslocável de sulfonato (por exemplo triflato), para dar em uma reação de substituição nucleofílica conhecida na técnica compostos de fórmula XII ou XII' correspondentes.

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

Esquema reacional 4:

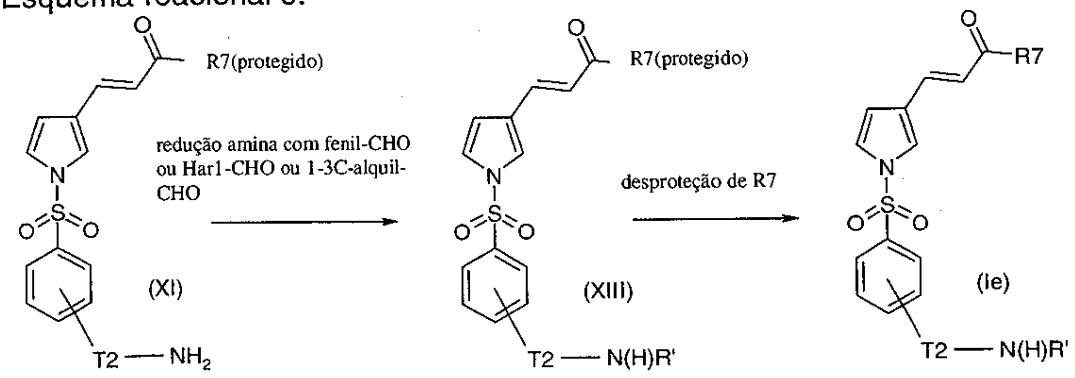


R: R611 ou R612

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

Os compostos de fórmula XIII podem ser desprotegidos para dar compostos de fórmula Ie correspondentes.

Esquema reacional 5:



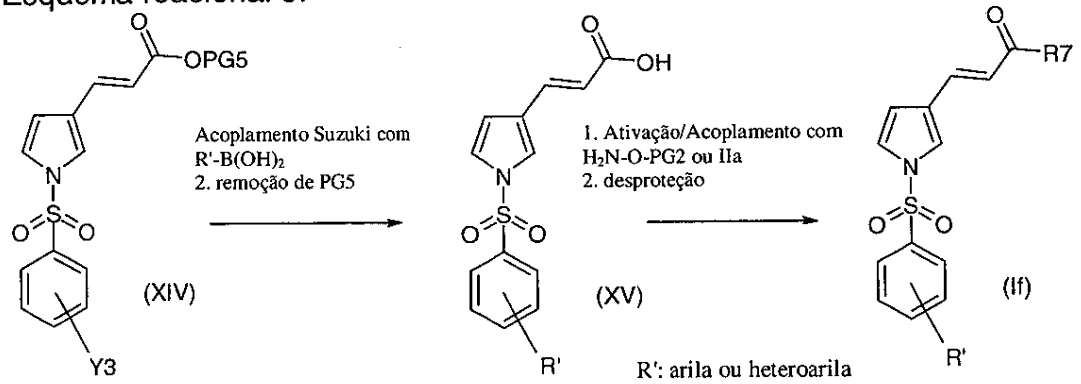
R': benzila ou $-CH_2$-Har1 ou 1-4C-alquila

Os compostos de fórmula VII podem ser obtidos de acordo com o caminho de síntese mostrado no esquema reacional 1 e descrito acima.

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

Os compostos de fórmula I, onde R6 é Aa1 ou Ah1, podem ser preparados da maneira representada no esquema reacional 6 a seguir, e especificado abaixo, ou como descrito a título de exemplo nos exemplos a seguir, ou de maneira análoga ou similar.

Esquema reacional 6:



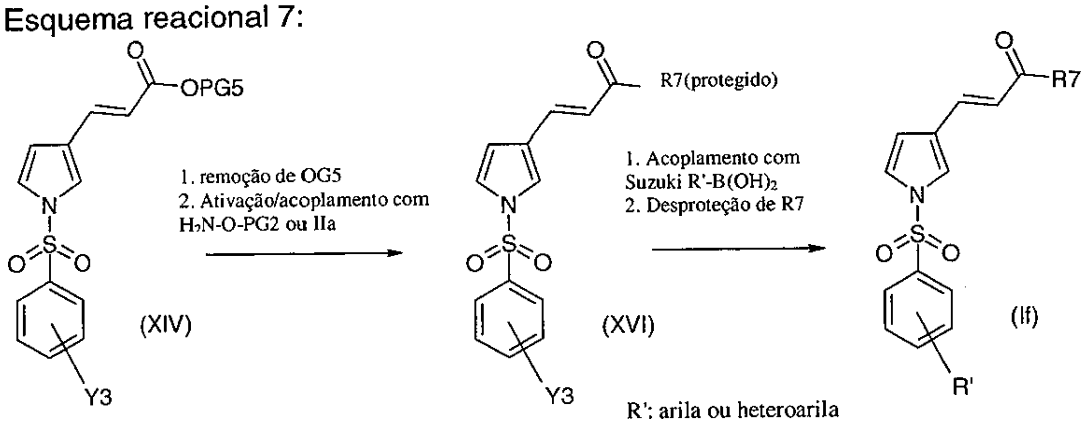
R': arila ou heteroarila

Como mostrado no esquema reacional 6 os compostos de fórmula XIV, onde Y3 é um grupo deslocável adequado, tal como por exemplo iodo ou bromo, e PG5 representa um grupo protetor temporário adequado

para o grupo carboxila, por exemplo terc-butila, podem ser reagidos com ácidos borônicos de fórmula R'-$B(OH)_2$, onde R' é a porção arila ou heteroarila terminal dos radicais Aa1 ou Ha1 acima mencionados, ou com ésteres do ácido borônico (por exemplo os ésteres de pinacol), para dar em uma reação de Suzuki conhecida na técnica os compostos acoplados com CC correspondentes, que são desprotegidos por remoção do PG5 para dar ácidos livres correspondentes de fórmula XV, que podem ser acoplados com compostos de fórmulas H2N-O-PG2 ou IIa como descrito acima para dar, depois de remoção do PG2 e PG3, compostos de fórmula If correspondentes.

Alternativamente, como mostrado no esquema reacional 7 os compostos de fórmula XIV, onde Y3 é um grupo deslocável adequado, tal como iodo ou bromo, e PG5 representa um grupo protetor temporário adequado para o grupo carboxila, por exemplo terc-butila, podem ser desprotegidos por remoção do PG5, e o ácido carboxílico livre pode ser então acoplado com compostos de fórmulas H2N-O-PG2 ou IIa como descrito acima para dar compostos de fórmula XVI correspondentes. Os compostos de fórmula XVI são reagidos com ácidos borônicos de fórmula R'-B(OH)-2, onde R' é a porção aril ou heteroarila terminal dos radicais Aa1 ou Ha1 mencionados acima, ou com ésteres do ácido borônico (por exemplo os ésteres de pinacol), para dar em uma reação de Suzuki conhecida na técnica os compostos acoplados com CC correspondentes, que são desprotegidos por remoção do PG2 ou PG3 para dar os compostos de fórmula If correspondentes.

Esquema reacional 7:



A reação de Suzuki pode ser realizada de maneira usual pelo versado na técnica ou da maneira descrita nos exemplos a seguir, ou de maneira análoga ou similar.

Os compostos de fórmula XIV podem ser obtidos pelo caminho de síntese mostrado no esquema reacional 1 e descrito acima.

Os compostos de fórmula R'-$B(OH)_2$ mencionados acima são conhecidos ou podem ser obtidos por procedimentos conhecidos na técnica.

As reações mencionadas acima podem ser convenientemente realizadas de forma análoga aos métodos conhecidos pelo versado na técnica ou como descrito a título de exemplo nos exemplos a seguir.

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

O isolamento e purificação das substâncias de acordo com a invenção é feito de maneira conhecida per se, por exemplo por remoção do solvente por destilação a vácuo e recristalização do resíduo resultante de um solvente adequado ou submetendo-se o mesmo a um dos métodos de purificação usuais, tal como, por exemplo, cromatografia de coluna em um material de suporte adequado.

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

Os sais são obtidos por dissolução do composto livre em um solvente adequado (por exemplo uma cetona, tal como acetona, metil etil cetona ou metil isobutil cetona, um éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofu-

rano ou dioxano, um hidrocarboneto clorato, tal como cloreto de metileno ou clorofórmio, ou um álcool alifático de baixo peso molecular tal como etanol ou isopropanol) que contém o ácido ou base desejado, ou ao qual se adiciona então o ácido ou base desejado. Os sais são obtidos por filtração, reprecipitação, precipitação com um não-solvente para o sal de adição ou por evaporação do solvente. Os sais obtidos podem ser convertidos por alcalinização ou por acidificação nos compostos livres, que sua vez podem ser convertidos em sais. Desta forma, sais farmacologicamente intoleráveis podem ser convertidos em sais farmacologicamente toleráveis.

Adequadamente, as conversões mencionadas nesta invenção podem ser realizadas de forma análoga ou ssimilar a métodos que são familiares per se para o versado na técnica.

O versado na técnica sabe, com base em seu conhecimento e com base nos caminhos de síntese, que são conhecidos e estão descritos nesta invenção, como encontrar outros caminhos de síntese possíveis para compostos de fórmula I. Todos esses caminhos de síntese possíveis também fazem parte desta invenção.

Tendo descrito a invenção em detalhes, o escopo da presente invenção não está limitado somente às características ou modalidades descritas. Como será evidente para os versados na técnica, modificações, analogias, variações, derivações, correspondências e adaptações à invenção descrita podem ser feitas com base na técnica conhecida e/ou, em particular, com base na descrição (por exemplo a descrição explícita, implícita ou inerente) da presente invenção sem que se afaste do espírito e escopo desta invenção definidos pelo escopo das reivindicações anexas.

Os exemplos a seguir servem ainda para ilustrar a invenção sem restringí-la. Da mesma forma, outros compostos de fórmula I, cuja preparação não está descrita de forma explícita, podem ser preparados de maneira análoga ou de maneira familiar para o versado na técnica usando técnicas processuais usuais.

Qualquer dos compostos ou todos os compostos que são mencionados como produtos finais nos exemplos a seguir assim como seus

constituem uma matéria preferida da presente invenção.

Nos exemplos, EM significa espectro de massa, M significa íon molecular, TSP significa ionização por termoaspersão, ESI significa ionização por eletroaspersão, EI significa ionização eletrônico, h significa horas, min significa minutos. As outras abreviações usadas neste relatório possuem os significados usuais conhecidos pelo versado na técnica.

Exemplos

Produtos finais

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

0,231 g de ácido (E)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3il]-acrílico (composto A1) são dissolvidos em 8 ml de diclorometano à temperatura ambiente. Em seguida 50 µl de N,N-dimetilformamida (DMF) são adicionados, 0,275 g de cloreto de ácido oxálico dissolvidos em 2 ml de diclorometano são adicionados em gotas e a mistura é agitada por 1,5 hora. À solução adiciona-se 0,439 g de O-(trimetilsilil)hidroxilamina e ela é agitada por 15 minutos. Em seguida 20 ml de ácido clorídrico aquoso (concentração 1 M) são adicionados e extraídos com acetato de etila. A fase orgânica combinada é seca em sulfato de sódio. Depois disso ela é filtrada e evaporada a vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de diclorometano e metanol de 98:2 a 6:4 para dar 0,050 g do composto título como um sólido branco.

EM (TSP): 307,0 (MH^+, 100%)

^{1}H-RMN (DMSO-d6): ^{1}H-RMN (DMSO-d6): 2,37 (s, 3H); 6,12 (d, J= 15,9 Hz, 1H); 6,54 (m, 1H); 7,25 (m, J= 16,1 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,96 (bs, permutável, 1H); 10,61 (bs, permutável, 1H)

2. N-hidróxi-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrilamida

0,189 g de (E)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-ilóxi)-acrilamida (composto A2) são dissolvidos em 50 ml de uma solução de metanol/água (3/2). Em seguida 0,102 g da resina trocadora de íons ácida amberlyst IR15 é adicionada e a mistura é agitada por 91 horas à

temperatura ambiente. A mistura é filtrada. O filtrado é evaporado. O resíduo é cristalizado de metanol para dar 0,144 g do composto título como cristais brancos.

EM (TSP): 307,0 (MH^+, 100%)

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 5,00 (s, 2H); 6,11 (d, J= 15,7 Hz, 1H); 6,50 (m, 1H); 6,96 (m, 1H); 7,11 (m, 2H); 7,32 (m, J = 17 Hz, 5H); 8,90 (s, permutável, 1H); 10,60 (s, permutável, 1H)

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

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto 2.

Materiais de partida: (E)-3-(1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida (composto A3) (0,150 g), metanol/água 3/2 (50 ml), amberlyst IR15 (0,300 g). Condições de reação: temperatura ambiente, 34 horas.

Rendimento: 0,041 g, cristais cinza pálido

EM (ESI): 381,1 (MH^+-CH_3NO_2, 100%)

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

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

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto 2.

Materiais de partida: (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzeno sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida (composto A4) (0,200 g), metanol/água 3/2 (50 ml), amberlyst IR15 (0,402 g). Condições de reação: temperatura ambiente, 34 horas.

Rendimento: 0,098 g, cristais vermelho pálido

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

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

8,89 (bs, permutável, 1H), 10,59 (bs, permutável, 1H)

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

0,116 g de éster terc-butílico do ácido (2-{(E)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1-H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbâmico (composto A5) são dissolvidos em 20 ml de diclorometano à temperatura ambiente. 2 ml de ácido trifluoracético (TFA) são adicionados e a solução é agitada por 93 horas. O solvente é evaporado até a secura e ao resíduo são adicionados 25 ml de água. A fase aquosa é extraída exaustivamente com acetato de etila. Depois disso as fases orgânicas combinadas são secadas em sulfato de sódio e filtradas. O filtrado é evaporado a vácuo. Em seguida o resíduo é cristalizado de metanol para dar 0,050 g do composto título como cristais brancos.

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

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 2,38 (s, 3H); 4,48 (s, permutável, 2H); 6,55 (m, 3H); 6,71 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,40 (m, J = 8,1 Hz, 5H); 7,70 (m, 1H); 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 9,20 (s, permutável, 1H)

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

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto 5 com a diferença de que o produto é purificado por cromatografia sobre sílica-gel instantânea usando um gradiente de diclorometano/metanol de 99:1 a 95:5.

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

Rendimento: 0,037 g, cristais brancos

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

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 4,90 (s, 2H); 5,01 (s, permutável, 1H); 6,58 (m, J = 5,7 Hz, 3H); 6,74 (m, J = 6,7 Hz, 2H); 6,90 (m, 1H); 7,01 (m, 1H); 7,11 (m, J = 5,6, 2H); 7,34 (m, J_1 = 5,7 Hz, J_2 = 6,7 Hz, 5H); 9,25 (s, permutável, 1H)

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

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto 5.

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

Rendimento: 0,061 g, cristais brancos

EM (ESI): 444,0 (MH^+)

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

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

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto 5 com a diferença de que o produto é purificado por cristalização de acetato de etila.

Materiais de partida: éster terc-butílico do ácido (2-{(E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbâmico (composto A8) (0,141 g), CH_2Cl_2 (10 ml), TFA (1 ml). Condições de reação: temperatura ambiente, 20 horas.

Rendimento: 0,109 g, cristais vermelho pálido

EM (ESI): 411,0 (MH^+, 100%)

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

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

81 mg de (E)-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-il)-etil]-metil-amino)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-ilóxi)-acrilamida (composto A9) são dissolvidos em 5 ml de metanol. Depois da adição de 15 ml ácido clorídrico 0,1 N a mistura é agitada por 21 horas. Em seguida a mistura reacional é evaporada. O resíduo é lavado com acetato de etila e secado a vácuo a -50°C.

Rendimento: 55 mg, sólido amarelo pálido

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

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto 9.

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

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

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

MH+ = 413,0

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

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

MH+ = 449,0

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

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

MH+ = 412,1

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

Partindo do composto A14, o método que pode ser usado para a

preparação é análogo ao método descrito para o composto 9.

MH+ = 378,1

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

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

MH^- = 449,1

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

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

MH+ = 413,1

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

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

Ponto de fusão: 227,0-228,6°C

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

Partindo do composto A17, o método que pode ser usado para a preparação é análogo ao método descrito para o composto 9. A mistura reacional é parcialmente evaporada e a suspensão resultante é filtrada. O produto é isolado como um sólido incolor.

Ponto de fusão: 219,3-221,4°C

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

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

Ponto de fusão: 203,8-211,9°C

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

pirrol-3-il]-acrilamida

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

Ponto de fusão: 244,2-246,5°C

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

O composto é preparado por tratamento de éster terc-butílico do ácido (2-{(E)-3-[1-(4-piridin-3-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbâmico (composto A20) em dioxano com HCl. Depois de terminada a reação, o produto precipita da mistura reacional.

Ponto de fusão: 199,7-202,3°C

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

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

Ponto de fusão: 232,3-240,9 °C

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

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

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

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

Partindo do composto A23, o método que pode ser usado para a preparação é análogo ao método descrito para o composto 9. O produto cristaliza da mistura reacional.

Ponto de fusão: 181,3-182°C

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

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

Ponto de fusão: 160,7-166,6°C

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

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

Ponto de fusão: 171,3-174,7°C

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

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

Ponto de fusão: 168-170°C

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

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

MH+ = 509,1

Partindo do composto D6, os compostos a seguir podem ser preparados através de caminhos de síntese que são análogos aos caminhos de síntese resultantes para os exemplos 18 a 22.

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

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

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

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

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

Materiais de partida

A1 **ácido (E)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3il]-acrílico**

1,60 g de éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3il]-acrílico (composto C1) são dissolvidos em 70 ml de diclorometano à temperatura ambiente. Em seguida 7 ml de ácido trifluoracético (TFA) são adicionados e a mistura é agitada por 4 horas. O solvente é evaporado até a secura e ao resíduo são adicionados 30 ml de água. A fase aquosa é extraída exaustivamente com acetato de etila. Em seguida a fase orgânica é seca em sulfato de sódio. O filtrado é evaporado e secado a vácuo para dar 0,951 g do composto título como um sólido cinza pálido.

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

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 2,36 (s, 3H); 6,20 (d, J= 15,9 Hz, 1H); 6,74 (m, J = 3,1 Hz, 1H); 7,41 (m, J_1 = 3,1 Hz, J_2 = 8,2 Hz, J_3 = 16,1 Hz, 4H); 7,78 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 11,80 (bs, permutável, 1H)

A2 **(E)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-ilóxi)-acrilamida**

0,295 g de ácido (E)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto B1), 0,152 g de hidrato de N-hidroxibenzotriazol (HOBt?H_2O) e 561 µl de trietilamina são dissolvidos em 20 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) à temperatura ambiente. Depois disso adiciona-se 0,601 g de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC?HCl) e a mistura é agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Em seguida adiciona-se 0,152 g de O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina e a mistura é agitada por 2 horas. A DMF é evaporada a vácuo. Água é adicionada e a mistura é extraída com acetato de etila. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio. Em seguida ela é filtrada e evaporada a vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de diclorometano/metanol de 99:1 a 98:2 para dar 0,189 g do composto título como um sólido cinza pálido.

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

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 1,60 (m, 6H); 3,51 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,89 (m, 1H); 5,00 (s, 2H); 6,18 (d, J= 15,3 Hz, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,96 (m, J=5,2 Hz, 1H); 7,10 (m, J_1 = 7,3 Hz, J_2 = 7,9 Hz, 2H); 7,30 (m, J_1 = 5,1 Hz,

J_2 = 7,3 Hz, J_3= 8,1 Hz, J_4 = 8,1 Hz, J_5 = 15,2 Hz, 5H); 10,60 (s, permutável, 1H); 11,08 (bs, permutável, 1H)

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

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

Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto B2) (0,300 g), HOBt?H_2O (0,130 g), trietilamina (668 µl), DMF (20 ml), EDC?HCl (0,508 g), O-(tetrahidro-2H-piran-il)hidroxilamina (0,089 g). Condições de reação: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 18 horas.

Rendimento: 0,345 g, sólido cinza pálido

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

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 1,61 (m, 6); 3,50 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,87 (m, 1H); 6,21 (d, J= 14,7 Hz, 1H); 6,60 (s, 1H); 7,48 (m, J = 6,9 Hz, 5H); 7,72 (m, J_1 =7,0 Hz, J_2 = 14,7 Hz, 3H); 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 11,06 (bs, permutável, 1H)

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

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto A2 com a diferença de que o produto é purificado por cromatografia sobre sílica-gel instantânea usando um gradiente de diclorometano e metanol de 99:1 a 98:2.

Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzensulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto B3) (0,150 g), HOBt?H_2O (0,072 g), trietilamina (259 µl), DMF (10 ml), EDC?HCl (0,269 g), O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (0,049 g). Condições de reação: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 17 horas.

Rendimento: 0,187 g, sólido vermelho pálido

EM (ESI): 419,2 (MH^+); 336,0 (MH^+ -C_5H_9O, 100%)

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 1,61 (m, 6);); 3,02 (s, 6H); 3,50 (m, 1H); 3,92 (m, 1H);

4,85 (m, 1H); 6,19 (m, 1H); 6,50 (m, 1H); 6,75 (m, J = 9,2 Hz, 2H); 7,31 (m, 2H); 7,64 (m, J= 9,2 Hz, 3H); 11,01 (bs, permutável, 1H)

A5 ester *terc-butílico do* ácido (2-{(E)-3-[1-(Tolueno-4-sulfonil)-1-H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbâmico

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto A2 com a diferença de que o produto é purificado por cromatografia sobre sílica-gel instantânea usando um gradiente de diclorometano e metanol de 99:1 a 98:1.

Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3il]-acrílico (composto A1) (0,400 g), HOBt?H_2O (0,285 g), trietilamina (652 µl), DMF (25 ml), EDC?HCl (0,698 g), N-BOC-1,2,-fenilenodiamina (0,286 g). Condições de reação: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 2 horas.

Rendimento: 0,609 g, sólido cinza pálido

EM (ESI): 481,7 (MH^+, 100%)

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 1,40 (m, 9H); 2,39 (s, 3H); 6,61 (m, J_1 = 1,7 Hz, J_2 = 2,2 Hz, J_3 = 5,0 Hz, 2H); 7,09 (m, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 2H); 7,37 (m, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 5,0 Hz, J_3 = 8,0 Hz, 4H); 7,64 (m, 1H); 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,41 (s, permutável, 1H); 9,57 (s, permutável, 1H)

A6 éster terc-butílico do ácido {2-[(E)-3-[1-(Fenilmetanossulfonil-1-H-pirrol-3-il)-alanoilamino]-fenil}-carbâmico

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto A2 com a diferença de que o produto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de diclorometano e metanol de 99:1 a 95:5.

Materiais de partida: ácido (E)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto B1) (0,180 g), HOBt?H_2O (0,090 g), trietilamina (295 µl), DMF (10 ml), EDC?HCl (0,315 g), N-BOC-1,2,-fenilenodiamina (0,081.g). Condições de reação: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 17 horas.

Rendimento: 0,218 g, sólido cinza pálido

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

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 1,42 (m, 9H); 5,04 (s,2H); 6,56 (m, J_1 = 2,2 Hz, J_2 = 10,2 Hz, 2H); 7,14 (m, J_1 = 2,2 Hz, J_2 = 5,5 Hz, J_3 = 10,1 Hz, 4H); 7,36 (m, J_1 = 5,5 Hz, J_2 = 7,2 Hz, 4H); 7,52 (m, J_1 = 2,2 Hz, J_2 = 7,2 Hz, 2H); 8,49 (s, permutável, 1H); 9,67 (s, permutável, 1H)

A7 éster terc-butílico do ácido (2-{(E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbâmico

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto A2 com a diferença de que o produto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de tolueno/acetato de etila de 99:1 a 9:1.

Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto B2) (0,300 g), HOBt?H_2O (0,130 g), trietilamina (668µl), DMF (20 ml), EDC?HCl (0,508 g), N-BOC-1,2,-fenilenodiamina (0,176 g). Condições de reação: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 17 horas.

Rendimento: 0,285 g, sólido cinza pálido

EM (ESI): 543,8 (MH^+); 487,9 (MH^+ -C_4H_8); 336,1 (MH^+ -$C_{11}H_{14}N_2O_2$, 100%)

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 1,47 (m, 9H); 6,50 (m, J= 5,4 Hz, 1H); 6,64 (m, J= 7,7 Hz, 2H); 7,10 (m, J_1 = 5,4 Hz, J_2 = 7,7 Hz, 3H); 7,51 (m, J_1 = J_2 = J_3 = 3,6 Hz, 5H); 7,73 (m, 2H); 7,81 (m, 1H); 7,96 (d, J= 8,6 Hz, 2H); 8,08 (d, J= 8,6 Hz, 2H); 8,41 (s, permutável, 1H); 8,59 (s, permutável, 1H)

A8 éster terc-butílico do ácido (2-{(E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbâmico

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto A2 com a diferença de que o produto é purificado por cristalização de acetato de etila.

Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto B3) (0,150 g), HOBt?H_2O (0,072 g), trietilamina (259 µl), DMF (10 ml), EDC?HCl (0,269 g), N-BOC-1,2-fenilenodiamina (0,049 g). Condições de reação: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 21 horas.

Rendimento: 0,142 g, sólido vermelho pálido

EM (ESI): 510,9 (MH^+, 100%)

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

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

825 mg de ácido (E)-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-il)-etil]-metil-amino)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto B4), 165 mg de HOBt?H_2O e 1,24 ml de trietilamina são dissolvidos em 70 ml de DMF à temperatura ambiente. Depois disso são adicionados 726 mg de EDC?HCl e a mistura é agitada por 1 hora. Em seguida 140 mg de O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina são adicionados e a mistura é agitada por 18 horas. A DMF é evaporado a alto vácuo. Em seguida água é adicionada ao resíduo e extraído com acetato de etila. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada a vácuo. Em seguida a mistura é evaporada e o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de diclorometano e metanol 98:2 – 9:1.

Rendimento: 289 mg, sólido vermelho pálido

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

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

Materiais de partida: ácido (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-il]-acrílico (composto B5) (1,78 g), HOBt?H_2O (366 mg), trietilamina (2,1 ml), DMF (80 ml), EDC?HCl (1,54 g), O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (306 mg). Condições de reação: temperatura ambiente, 1 hora; temperatura ambiente, 48 horas.

Rendimento: 835 mg, sólido amarelo pálido

A11 (E)-3-[1-(4-{[(piridin-3-ilmetil)-amino]-metil}-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

Uma mistura de composto B6, triacetoxiborohidreto de sódio, metanol e 3-piridinacarboxaldeído é agitada à temperatura ambiente por uma noite. A mistura reacional é evaporada e distribuída entre diclorometano e água. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel. Obtém-se um óleo quase incolor.

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

A12 (E)-3-[1-(4-{[(1H-indol-3-ilmetil)-amino]-metil}-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

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

A14 (E)-3-{1-[4-(isobutilamino-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

A15 (E)-3-[1-(4-{[(1H-indol-5-ilmetil)-amino]-metil}-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

A16 (E)-3-[1-(4-{[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil}-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

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

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

A18 (E)-3-{1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenilsulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidropiran-2-ilóxi)-acrilamida

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

A19 éster terc-butílico do ácido [2-((E)-3-{1-[4-piridin-4-il-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbâmico

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

A20 éster terc-butílico do ácido [2-((E)-3-{1-[4-piridin-3-il-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbâmico

Partindo do composto B9 o composto título pode ser obtido de

acordo com o composto A5.

A21 éster terc-butílico do ácido [2-((E)-3-{1-[4-(1H-pirazol-4-il)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbâmico

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

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

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

A23 (E)-3-(1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

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

A24 (E)-3-(1-(4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

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

A25 éster terc-butílico do ácido (2-{(E)-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-il-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbâmico

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

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

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

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

(E)-3-{1-[4-({[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino}-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida (composto B 14) (120 mg, 0,169 mmol) é dissolvido em THF (20 ml). Em seguida adiciona-se fluoreto de tetrabutilamônio (203 µl, 0,203, 1 M

em THF) e trietilamina (47 µl, 0,338 mmol) e a mistura é agitada por 17 horas. Depois da adição de água (50 ml) e extração com acetato de etila a fase orgânica é seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando diclorometano-metanol como eluente.

B1 ácido (E)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico

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

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

Rendimento: 0,660 g, cristais cinza pálido

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

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 5,00 (s, 2H); 6,21 (d, J= 15,9 Hz, 1H); 6,72 (m, J_1 =1,9 Hz, J_2 = 3,4 Hz, 1H); 7,01 (m, J = 5,3, 1H); 7,10 (m, J= 1,6 Hz, 2H); 7,31 (m, 7,41 (m, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 1,9 Hz, J_3= 3,4 Hz, J_4 = 5,3 Hz, J_5 = 16,1 Hz, 4H)

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

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto A1.

Materiais de partida: éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto C3) (1,05 g), CH_2Cl_2 (100 ml), TFA (10 ml). Condições de reação: temperatura ambiente, 21 horas.

Rendimento: 0,710 g, sólido amarelo pálido

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

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 6,29 (d, J= 16,0 Hz, 1H); 6,81 (m, J_1= 1,2 Hz, J_2 = 1,8 Hz, J_3 = 3,0 Hz, 1H); 7,49 (m, J_1 = 3 Hz, J_2 = 7,7 Hz, J_0 = 16,0 Hz, 5H); 7,75 (m, J_1 =1,3 Hz, J_2 = 1,8 Hz, J_3 = 7,7 Hz, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 12,17 (bs, permutável, 1H)

B3 ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzensulfonil)-1H-pirrol-3-il)-

acrílico

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto A1.

Materiais de partida: éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benzensulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto C4) (0,801 g), CH_2Cl_2 (100 ml), TFA (10 ml). Condições de reação: temperatura ambiente, 16 horas.

Rendimento: 0,550 g, sólido vermelho pálido

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

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

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

1,01 g de éster terc-butílico do ácido (E)-3-(1-[4-(([2-(1H-indol-2-il)-etil]-metil-amino)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto C5) são dissolvidos em 100 ml de diclorometano e a mistura é agitada por 5 minutos. 10 ml de TFA são adicionados e a mistura é agitada por 19 horas. A solução é evaporada a vácuo. Em seguida tolueno é adicionado ao resíduo (pequena quantidade para purificar o sal de TFA) e evaporado a vácuo.

Rendimento: 1,32 g, sólido castanho pálido

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

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto B4.

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

Rendimento: 3,21 g (with 3 sal TFA), sólido castanho pálido

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

A uma mistura de 1 g do composto C7 e 50 ml de etanol adicio-

na-se 0,57 ml de hidrato de hidrazina (80%). A mistura é refluxada por 2,5 h. Depois disso, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e a suspensão branca resultante é filtrada. O produto no filtrato é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel.

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

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

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

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

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

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

B10 ácido (E)-3-(1-(bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico

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

B11 ácido (E)-3-(1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico

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

B12 ácido (E)-3-(1-(4-pirazol-1-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrílico

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

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

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

B14 (E)-3-{1-[4-({[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-[2-(1H-indol-

3-il)-etil]-amino}-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidro-piran-2-ilóxi)-acrilamida

Ácido (E)-3-{1-[4-({[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino}-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrílico (composto C15) (1,15 g, 1,16 mmol), HOBt·H_2O (171 mg, 1,16 mmol) e trietilamina (2 ml) são dissolvidos em DMF (100 ml) à temperatura ambiente. Depois da adição de EDC·HCl (786 mg, 3,48 mmoles) a mistura é agitada por 1,5 hora. Em seguida adiciona-se O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (136 mg, 1,16 mmol) e a mistura é agitada por 17 horas. Depois de evaporação e adição de 200 ml de água a mistura é extraída com acetato de etila. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio. Em seguida ela é filtrada e evaporada. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando diclorometano - metanol como eluente.

C1 éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3il]-acrílico

0,230 g de hidreto de sódio (60%) é suspendido em 6 ml de tetrahidrofurano em uma atmosfera de nitrogênio a -30°C. 1,01 g de éster terc-butílico do ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)acrílico (composto D1) é adicionado à suspensão que é aquecida lentamente até a temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. Depois disso ela é novamente resfriada para -30°C e 1,19 g de cloreto de p-toluenossulfonila é adicionado e a suspensão é agitada por 2,5 horas. A suspensão é aquecida lentamente à temperatura ambiente e 40 ml de solução aquosa saturada de cloreto de sódio são adicionados. A mistura é extraída com acetato de etila. A fase orgânica combinada é seca em sulfato de sódio (Na_2SO_4). Depois disso ela é filtrada e evaporada a vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de acetato de hexano-etila de 9:1 a 1:1 para dar 1,60 g do composto título como um sólido amarelo pálido.

EM (ESI): 347,6 (MH^+); 291,9 (MH^+ -C_4H_9, 100%)

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 1,43 (s, 9H); 2,37 (s, 3H); 6,21 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 6,74 (m, J = 3,1 Hz, 1H); 7,40 (m, J_1 = 15,9 Hz, J_2 = 12,7 Hz, J_3 = 3,2 Hz, 4H); 7,82 (m, J = 12,6 Hz, 3H)

C2 éster terc-butílico do ácido (E)-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrílico

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto C1 com a diferença de que o produto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de hexano/acetato de etila de 8:1 a 5:1.

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

Rendimento: 1,45 g, sólido amarelo pálido

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

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 1,47 (s, 9H); 5,00 (s, 2H); 6,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,72 (m, J_1 =1,8 Hz, J_2 = 3,3 Hz, 1H); 6,98 (m, J = 5,3, 1H); 7,09 (m, J_1 = 2,1 Hz, J_2 = 7,8 Hz, 2H); 7,31 (m, J_1 = 1,9 Hz, J_2= 3,5 Hz, J_3 = 5,4 Hz, J_4 = 7,7 Hz, J_5 = 15,7 Hz, 5H)

C3 éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto C1 com a diferença de que o produto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de éter de petróleo/éster dietílico de 7:1 a 1:1.

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

Rendimento: 1,05 g, sólido amarelo pálido

EM (ESI): 354,0 (MH^+ -C_4H_9, 100%)

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 1,45 (s, 9H); 6,26 (d, J= 15,9 Hz, 1H); 6,80 (m, J = 1,7 Hz, 1H); 7,47 (m, J = 15,7 Hz, 5H); 7,72 (m, J = 1,8 Hz, 2H); 7,87 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H)

C4 éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(4-dimetilamino-benze-

nosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

O método usado para a preparação deste composto é análogo ao método descrito para o composto C1 com a diferença de que o produto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de éter de petróleo/éter dietílico de 7:1 a 1:1.

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

Rendimento: 0,160 g, sólido vermelho pálido

EM (ESI): 376,8 (MH^+); 321,0 ($MH^+ - C_4H_9$, 100%)

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

C5 éster terc-butílico do ácido (E)-3-(1-[4-(([2-(1H-Indol-2-il)-etil]-metil-amino)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrílico

1,50 g de éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(4-bromometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto D2) é dissolvido em 70 ml de etanol à temperatura ambiente. Depois da adição de 0,486 ml de trietilamina e 696 mg de ômega-metiltriptamina ela é agitada por 21 horas. Em seguida a solução é evaporada a vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de hexano e acetato de etila de 5:1 - 2:1.

Rendimento: 1,08 g, sólido amarelo pálido

C6 éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(4-dimetilaminometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-il]-acrílico

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

Materiais de partida: éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(4-Bromometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico (composto D2) (3,94g), etanol (150 ml), dimetilamina (1,89 g)

Rendimento: 2,19 g, sólido amarelo pálido

C7 ácido (E)-3-{1-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrílico

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

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

C8 éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(4-piridin-4-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

C9 éster terc-butílico do ácido (E)-3-{1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenilsulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrílico

C10 éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(4-piridin-3-ilfenilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

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

C11 éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partindo de éster terc-butílico do ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto D1) e do cloreto de 3-bifenilsulfonil conhecido na técnica o composto título pode ser obtido de maneira análoga ou semelhante àquela descrita para o composto C1.

C12 éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partindo de éster terc-butílico do ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-

acrílico (composto D1) e do cloreto de 5-piridin-2-il-tiofeno-2-sulfonila conhecida na técnica o composto título pode ser obtido de maneira análoga ou semelhante àquela descrita para o composto C1.

C13 éster terc-butílico do ácido 3-[1-(4-prazol-1-il-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partindo de éster terc-butílico do ácido 3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto D1) e do cloreto de 4-pirazol-1-il-benzenossulfonila conhecida na técnica o composto título pode ser obtido de maneira análoga ou semelhante àquela descrita para o composto C1.

C14 éster terc-butílico do ácido (E)-3-{1-[4-(morfolin-4-il-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3il}-acrílico

Partindo do composto D2 e morfolina o composto título pode ser obtido de maneira análoga ou semelhante àquela descrita para o composto C5.

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

Éster terc-butílico do ácido (E)-3-{3-[4-({[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino}-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrílico (composto D5) é dissolvido em diclorometano (50 ml). Em seguida adiciona-se TFA e a mistura é agitada por 26 horas. Depois de evaporação, o resíduo é lavado com tolueno.

D1 éster terc-butílico do ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico

5,29 g de hidreto de sódio 60% são suspendidos em 100 ml de tetrahidrofurano em uma atmosfera de nitrogênio a -30°C. 27,81 g difosfono acetato de de terc-butila são adicionados à suspensão e ela é aquecida lentamente até a temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. Depois disso a mistura é novamente resfriada a -30°C e 5,24 g de 1H-pirrol-3-carbaldeído (composto E1) são adicionados e a mistura é agitada a -30°C por 30 minutos. A suspensão é aquecida lentamente até a temperatura ambiente e 200 ml de uma solução aquosa de amônio são adicionados. Em seguida ela é extraída com acetato de etila. A fase orgânica combinada é seca em Na_2SO_4, filtrada e evaporada a vácuo. O produto bruto é purificado por cro-

matografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de acetato de n-hexano-etila de 2:1 a 1:1 para dar 9,68 g do composto título como um sólido amarelo pálido.

EM (EI): 193,1 (M^+); 137,1 ($M^+ - C_4H_8$, 100%)

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 1,45 (s, 9H); 5,96 (d, J= 15,7 Hz, 1H); 6,40 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 7,19 (m, 1H) ; 7,47 (d, J = 15,7 Hz, 1H); 11,11 (bs, permutável, 1H)

D2 éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(4-bromometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

4,25 g de hidreto de sódio (60% concentração) são suspendidos em 300 ml de THF em uma atmosfera de nitrogênio a -30°C. 9,78 g de éster terc-butílico do ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico (composto D1) são adicionados à suspensão e esta é aquecida lentamente até a temperatura ambiente durante 55 minutos. Depois disso ela é novamente resfriada para -30°C e são adicionados 13,98 g de cloreto de 4-(bromometil)-benzenosulfonila e ela é agitada por 45 minutos. Em seguida ela é aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. Depois de resfriamento 0 - 5°C adiciona-se água. Em seguida a mistura é extraída com acetato de etila e a fase orgânica é seca em sulfato de sódio. A fase orgânica é evaporada a vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando um gradiente de hexano e acetato de etila de 9:1 - 7:1.

Rendimento: 17,21 g, sólido amarelo pálido

D3 éster terc-butílico do ácido (E)-3-{1-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrílico

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

D4 éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(4-bromo-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partindo do composto D1 e cloreto de 4-bromo-benzenossulfoni-

la o composto título pode ser obtido de maneira análoga àquela descrita para o composto D2.

D5 éster terc-butílico do ácido (E)-3-{1-[4-({[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino}-metil)-benzenossulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrílico

[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-[2-(1H-indol-3il)-etil]-amina (composto E2) (830 mg, 2,60 mmoles) é dissolvida em etanol (200 ml). Éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(4-bromometil-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3il]-acrílico (composto D4) (1,01 g, 2,37 mmoles) é adicionado e a mistura é agitada por 43 horas e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando éter de petróleo - éter como eluente.

D6 éster terc-butílico do ácido (E)-3-[1-(3-bromo-benzenossulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Partindo do composto D1 e cloreto de 3-bromo-benzenossulfonila o composto título pode ser obtido de maneira análoga àquela descrita para o composto D4.

E1 1H-pirrol-3-carbaldeído

4,70 g de cloreto de dimetil-(1H-pirrol-3-ilmetileno)-amônio (composto F1) são dissolvidos em 500 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 5,0% e a mistura é agitada por 4 horas à temperatura ambiente. Depois disso a mistura reacional é extraída exaustivamente com CH_2Cl_2. A fase orgânica combinada é seca em Na_2SO_4. Em seguida ela é filtrada e evaporada a vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando éter de petróleo/éter dietílico 1:1 como eluente para dar 3,01 g do composto título como um sólido amarelo pálido.

EM (EI): 95,1 (M^+, 100%)

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 6,42 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 6,5 Hz, 1H) ; 6,90 (m, 1H), 7,69 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 6,4 Hz, 1H) ; 9,68 (s, 1H) ; 11,59 (bs, permutável, 1H)

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

Triptamina (3,34 g, 20,85 mmoles) e t-butildimetilsililoxilacetal-

deído (2,44 g, 13,99 mmoles) são dissolvidos em diclorometano (200 ml) por 10 minutos. A mistura é resfriada para 0°C e triacetoxiborohidreto de sódio (5,38 g, 25,38 mmoles) é adicionado. A mistura é aquecida lentamente até a temperatura ambiente e agitada por 18 horas. Em seguida água é adicionada e a mistura é extraída com diclorometano. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel usando diclorometano - metanol como eluente.

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

10,60 g de cloreto de (clorometileno)dimetilamônio e 6,25 g de N-(triisopropilsilil)-pirrol são suspendidos em 200 ml de CH_2Cl_2 em uma atmosfera de nitrogênio a 0 - 5°C. A suspensão é aquecida até 60°C e agitada por 30 minutos. Depois disso a mistura é resfriada para a temperatura ambiente. A suspensão é filtrada e lavada com éter dietílico para dar 5,67 g do composto título como um sólido cinza.

EM (ESI): 123,3 (MH^+, 100%)

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 3,55 (s, 3H) ; 3,63 (s, 3H) ; 6,82 (m, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 1,5Hz , J_3 = J_4 = 4,8 Hz, 1H); 7,22 (dd, J_1 = 4,7 Hz, J_2 = 4,9, 1H), 8,00 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 1,7 Hz, 1H) ; 8,78 (s, 1H) ; 12,94 (bs, permutável, 1H)

Utilidade comercial

Os derivados de N-sulfonilpirrol de fórmula I ou os sais destes compostos possuem propriedades farmacológicas valiosas inibindo a atividade e a função de histona desacetilase.

Histona desacetilase (HDAC) significa uma enzima com atividade para o grupo ε-acetila de resíduos lisina em uma proteína substrato. Substratos de HDAC são proteínas e isoformas de histona H2A, H2B, H3 ou H4 mas existem proteínas substratos diferentes para histonas como, porém sem limitação, proteína de choque térmico 90 (Hsp90), tubulina ou a proteína supressora de tumor p53. Em particular as histona desacetilases catalisam a hidrólise do grupo ε-acetila de resíduos lisina nessas proteínas de substrato, formando o grupo amina livre da lisina.

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

A inibição de histona desacetilases é determinada por ensaios bioquímicos de vários formatos e fontes de atividade enzimática. É usada a atividade de HDAC derivada de extratos nucleares ou celulares ou por expressão heteróloga de uma isoenzima de HDAC definida em *E. coli*, células de inseto ou células de mamífero. Como as HDAC são ativas em complexos multiprotéicos e formam homodímeros e heterodímeros, extratos nucleares derivados de células cancerígenas humanas, por exemplo da linhagem celular HeLa de carcinoma cervical humano, são preferidas. Estes extratos nucleares contêm enzimas da classe I e da classe II, mas são enriquecidos em enzimas da classe 1. Para expressão de isoenzimas de HDAC recombinantes, são preferidos sistemas de expressão mamíferos como células HEK293. A isoenzima de HDAC é expressa como uma proteína de fusão com um marcador de afinidade, como o epítopo FLAG. Por cromatografia por afinidade, a proteína marcada é purificada isolada ou em um complexo com proteínas endógenas (por exemplo outras isoenzimas de HDAC e coativado-

res/proteínas de plataforma.

Os ensaios bioquímicos já foram descritos e são bastante conhecidos pelos versados na técnica. Como substratos, são usados proteínas histona, peptídios derivados de proteínas histona ou outros substratos de HDAC bem como miméticos acetilados de lisina. Um substrato de HDAC geral preferido é o tripeptídio Ac-NH-GGK(Ac), acoplado com o fluoróforo 7-aminometilcumarina (AMC).

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

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

O termo "indução de apoptose" e termos análogos são usados para identificar um composto que executa morte celular programada em células contatadas com aquele composto. Apoptose é definida por eventos bioquímicos complexos na célula contatada, tal como a ativação de proteinases específicas para cisteína ("caspases") e a fragmentação de cromatina. Indução de apoptose em células contatadas com o composto pode não estar necessariamente associada com inibição de proliferação celular ou diferenciação celular. De preferência, a inibição da proliferação, indução de diferenciação e/ou indução de apoptose é específica para células com crescimento celular aberrante.

"Citotoxidez" em geral significa interrupção da proliferação e/ou indução de morte celular apoptótica *in vitro* em células mamíferas, em particular células cancerígenas humanas.

"Indução de diferenciação" é definida como um processo de reprogramação celular que leva a uma interrupção reversível ou irreversível do

ciclo celular em G0 e re-expressão de um subconjunto de genes típicos para um determinado tecido ou tipo de célula normal particular (por exemplo re-expressão de proteínas da gordura do leite e gordura em células de carcinoma mamário).

Ensaios para quantificação da proliferação, apoptose ou diferenciação celular são bastante conhecidos pelos especialistas na técnica. Por exemplo, a atividade metabólica que está associada com proliferação celular é quantificada usando o ensaio de "Alamar Blue/Resazurina" (O`Brian et al. Eur j Biochem 267, 5421-5426, 2000) e a indução de apoptose é quantificada por medição da fragmentação de cromatina com o ELISA de detecção de morte celular comercializado pela Roche. Exemplos de ensaios celulares para a determinação de hiperacetilação de substratos de HDAC são dados medindo a acetilação da histona de núcleo usando anticorpos específicos por análise da mancha ocidental, ensaios de gene repórter usando promotores ou elementos promotores sensíveis (por exemplo o promotor p21 ou o sítio sp1 como elemento sensível) ou finalmente por análise por imagem mais uma vez usando anticorpos específicos para acetilação para proteínas histona de núcleo.

Os compostos de acordo com esta invenção podem ser aplicados comercialmente devido a sua atividade inibitória de HDAC, antiproliferativa e/ou indutora de apoptose, que pode ser benéfica na terapia de doenças sensíveis aos mesmos, tal como por exemplo qualquer uma das doenças mencionadas neste relatório.

A invenção refere-se ainda a um método para inibir ou tratar neoplasia celular por administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com esta invenção a um mamífero, em particular um humano com necessidade de tal tratamento. Uma "neoplasia" é definida por células apresentando proliferação e/ou sobrevivência celular aberrante e/ou um bloco em diferenciação. O termo neoplasia inclui "neoplasia benigna" que é descrita por hiperproliferação de células, incapaz de formar um tumor agressivo com metástase in vivo, e, em contraste, "neoplasia maligna" que é descrita por células com várias anormalidades celulares e bioquímicas, capazes de for-

mar uma doença sistêmica, por exemplo capaz de formar metástase tumoral em órgãos distantes.

Os derivados de N-sulfonilpirrol da presente invenção são de preferência usados para o tratamento de neoplasia maligna, também descrita como câncer, caracterizada por células tumorais finalmente metastatizando em diferentes órgãos ou tecidos. Exemplos de neoplasia maligna tratada com os derivados de N-sulfonilpirrol da presente invenção incluem tumores sólidos e hematológicos. Tumores sólidos são exemplificados por tumores de mama, bexiga, osso, cérebro, sistema nervoso central e periférico, cólon, glândulas endócrinas (por exemplo tireóide e córtex adrenal), esôfago, endométrio, células germinativas, cabeça e pescoço, rim, fígado, pulmão, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovário, pâncreas, próstata, reto, renal, intestino delgado, tecido mole, testículo, estômago, pele, ureter, vagina e vulva. Neoplasia maligna inclui cânceres hereditários exemplificados por retinoblastoma e tumor de Wilms. Além disso, neoplasia maligna inclui tumores primários nos referidos órgãos e tumores secundários correspondentes em órgão distantes ("metástases tumorais"). Tumores hematológicos são exemplificados por formas agressivas e indolentes de leucemia e linfoma, a saber, doença de não-Hodgkin, leucemia mielóide crônica e aguda (CML/AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), doença de Hodgkin, mieloma múltiplo e linfoma de células T. Também estão incluídas síndrome mielodisplásica, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicas, cânceres de local primário desconhecido bem como malignidades associadas com AIDS.

A proliferação de células neoplásicas também pode afetar o comportamento das células normais e a função dos órgãos. Por exemplo a formação de novos vasos sangüíneos, um processo descrito como neovascularização, é induzida por tumores ou metástases tumores. Os derivados de N-sulfonilpirrol descritos nesta invenção podem ser comercialmente aplicados para tratamento de processos patofisiológicos relevantes causados por proliferação de células benignas ou neoplásicas, tal como, porém sem limitação, neovascularização por proliferação não fisiológica de células endoteliais vasculares. A resistência à fármaco é de particular importância para o

freqüente fracasso dos terapêuticos tradicionais contra câncer. Esta resistência ao fármaco é causada por vários mecanismos celulares e moleculares como superexpressão de bombas de efluxo de fármaco, mutação na proteína alvo celular ou proteínas de fusão formadas por translocações cromossômicas. A aplicabilidade comercial dos derivados de N-sulfonilpirrol de acordo com a presente invenção não se limita ao tratamento de 1ª linha de pacientes. Pacientes com resistência a quimioterapêuticos contra câncer ou fármacos anticancerígenos específicos para o alvo também podem ser aceitas para tratamento com estes compostos por exemplo para ciclos de tratamento de 2ª ou 3ª linha. Um exemplo de destaque é dado por pacientes com leucemia promielocítica aguda com a proteína de fusão PML-RARα, resistentes à terapia tradicional com retinóides. Estes pacientes podem ser ressensibilizados para retinóides por exemplo por tratamento com fármacos inibitórios de HDAC como os derivados de N-sulfonilpirrol de acordo com a presente invenção.

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

(i) artropatias e condições osteopatológicas tais como artrite reumatóide, osteoartrite, gota, poliartrite e artrite psoriática,

(ii) lúpus eritematoso sistêmico,

(iii) proliferação de células do músculo liso incluindo distúrbios proliferativos vasculares, aterosclerose e restenose

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

(v) endometriose, fibróide uterino, hiperplasia endometrial e hiperplasia benigna da próstata

(vi) disfunção cardíaca

(vii) inibição de condições imunossupressoras como infecções por HIV

(viii) distúrbios neuropatológicos como mal de Parkinson, mal de Alzheimer ou distúrbios associados com poliglutamina

(ix) condições patológicas suscetíveis a tratamento por potencialização da expressão de genes endógenos bem como aumento da expressão transgênica em terapia genética.

A presente invenção inclui ainda um método para o tratamento de mamíferos, inclusive humanos, que sofrem de uma das condições, enfermidades, distúrbios ou doenças acima mencionadas. O método caracteriza-se pelo fato de uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais dos derivados de N-sulfonilpirrol mencionados acima, ou um sal dos referidos compostos de fórmula I, que funcionam inibindo histona desacetilases e, modulando a acetilação de proteínas, induzem vários efeitos celulares, em particular a indução ou repressão de expressão genética, interrupção da proliferação e/ou indução de apoptose, é administrado ao indivíduo com necessidade de tal tratamento.

A invenção inclui ainda um método para tratar doenças e/ou distúrbios responsivos ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, em particular as doenças mencionados acima, tal como por exemplo neoplasia celular ou doenças diferentes de neoplasia celular como as indicadas acima, em mamíferos, inclusive humanos, que sofrem das mesmas compreendendo administrar aos referidos mamíferos com necessidade da mesma uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais dos compostos de acordo com a presente invenção.

A presente invenção inclui ainda um método terapêutico útil para modular a acetilação de proteínas, expressão genética, proliferação celular, diferenciação celular e/ou apoptose *in vivo* nas doenças mencionadas acima, em particular câncer, compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal terapia uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais dos derivados de N-sulfonilpirrol mencionados acima, ou dos sais dos referidos compostos de fórmula

I, que funcionam inibindo histona desacetilases.

A presente invenção fornece ainda um método para regular a atividade de promotores endógenos ou heterólogos por contato de uma célula com um composto de fórmula I como mencionado acima.

A invenção inclui um método para tratar doenças, em particular as doenças mencionadas acima, em mamíferos, inclusive humanos, que sofrem das mesmas compreendendo administrar aos referidos mamíferos com necessidade da mesma uma quantidade terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais dos compostos de acordo com a presente invenção, opcionalmente, simultaneamente, seqüencialmente ou separadamente com um ou mais outros agentes terapêuticos, tal como por exemplo aqueles mencionados abaixo.

A invenção refere-se ainda ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a produção de composições farmacêuticas que são empregadas para o tratamento e/ou profilaxia das doenças, distúrbios, enfermidades e/ou condições mencionadas neste relatório.

A invenção refere-se ainda ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a produção de composições farmacêuticas que são empregadas para o tratamento e/ou profilaxia das doenças e/ou distúrbios responsivos ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, em particular as doenças mencionadas acima, tal como por exemplo neoplasia celular ou doenças diferentes de neoplasia celular como indicado acima.

A invenção refere-se ainda ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a produção de composições farmacêuticas tendo atividade inibitório de histona desacetilases.

A invenção refere-se ainda ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a produção de composições farmacêuticas para inibir ou tratar neoplasia celular, tal como por exemplo neoplasia benigna ou maligna, por exemplo câncer.

A invenção refere-se ainda ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a produção de composições farmacêuticas para o tratamento de uma doença diferente de uma neoplasia celular e sen-

sível à terapia com inibidor de histona desacetilase, tal como as doenças não malignas mencionadas acima.

A invenção refere-se ainda ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a produção de composições farmacêuticas para inibir a atividade de histona desacetilase no tratamento de doenças sensíveis à referida inibição ou a suas conseqüências funcionais.

A invenção refere-se ainda a um método para tratamento, prevenção ou melhora das doenças, distúrbios, enfermidades e/ou condições mencionadas neste relatório em um mamífero, em particular um paciente humano, compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais compostos de acordo com a presente invenção ao referido mamífero com necessidade da mesma.

A invenção refere-se ainda aos compostos de acordo com esta invenção para uso no tratamento e/ou profilaxia de doenças, especialmente as doenças mencionadas.

A invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas compreendendo um ou mais dos compostos de acordo com esta invenção e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

A invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas de acordo com esta invenção tendo atividade inibitória de histona desacetilases.

A invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas de acordo com esta invenção tendo atividade indutora de apoptose.

A invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas de acordo com esta invenção tendo atividade antiproliferativa.

A invenção refere-se ainda ao uso de uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais dos compostos de acordo com esta invenção e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável na produção de um produto farmacêutico, tal como por exemplo uma embalagem comercial, para uso no tratamento e/ou profilaxia das doenças mencionadas.

Além disso, a invenção refere-se a um artigo manufaturado, que compreende material de embalagem e um agente farmacêutico contido no

referido material de embalagem, onde o agente farmacêutico é terapeuticamente eficaz para inibir os efeitos de histona desacetilases, melhorar os sintomas de um distúrbio mediado por histona desacetilases, e onde o material de embalagem compreende um rótulo ou bula que indica que o agente farmacêutico é útil para prevenir ou tratar distúrbios mediados por histona desacetilases, e onde o referido agente farmacêutico compreende um ou mais compostos de fórmula I de acordo com a invenção. O material de embalagem, rótulo e bula são semelhantes ou idênticos aos geralmente usados como material de embalagem, rótulos e bulas tradicionais para farmacêuticos como utilidades relacionadas.

As composições farmacêuticas de acordo com esta invenção são preparadas por processos conhecidos *per se* e familiares ao versado na técnica. Como composições farmacêuticas, os compostos da invenção (= compostos ativos) ou são empregados como tais, ou de preferência em combinação com auxiliares e/ou excipientes farmacêuticos adequados, por exemplo na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, cápsulas gelatinosas, supositórios, emplastros (por exemplo como TTS), emulsões, suspensões, géis ou soluções, o teor de composto ativo variando vantajosamente entre 0,1 e 95% e onde, pela escolha apropriada dos auxiliares e/ou excipientes, é possível obter uma forma de administração farmacêutica (por exemplo uma forma de liberação lenta ou uma forma entérica) exatamente adequada para o composto ativo e/ou para o início de ação desejado.

O versado na técnica está familiarizado com auxiliares, veículos, excipientes, diluentes, veículos ou adjuvantes que são adequados para as formulações, preparações ou composições farmacêuticas. Além de solventes, formadores de gel, bases para pomada e outros excipientes para o composto ativo, é possível usar por exemplo antioxidantes, dispersantes, emulsificantes, conservantes, solubilizantes, corantes, agentes complexantes ou promotores de permeação.

Dependendo da doença particular a ser tratada ou prevenida, agentes ativos terapêuticos adicionais, que normalmente são administrados para tratar ou prevenir aquela doença, podem ser opcionalmente co-

administrados com os compostos de acordo com a presente invenção. Conforme aqui usado, agentes terapêuticos adicionais que normalmente são administrados para tratar ou prevenir uma doença particular são conhecidos como apropriados para a doença sendo tratada.

Em um outro aspecto da presente invenção, os derivados de N-sulfonilpirrol de acordo com esta invenção ou os sais dos referidos compostos de fórmula I, que funcionam inibindo histona desacetilases, podem ser combinados com agentes terapêuticos tradicionais usados para o tratamento das doenças mencionadas acima.

Em uma modalidade particular, os derivados de N-sulfonilpirrol podem ser combinados com um ou mais agentes anticancerígenos conhecidos na técnica, tal como por exemplo agentes anticancerígenos quimioterapêuticos e/ou específicos para o alvo conhecidos na técnica.

Exemplos de agentes anticancerígenos quimioterapêuticos usados na terapia de câncer incluem, porém sem limitação, (i) agentes alquilantes/carbamilantes tais como ciclofosfamida (Endoxan®), ifosfamida (Holoxan®), tiotepa (Thiotehpa Lederle®), melfalan (Alkeran®), ou cloroetilnitrosouréia (BCNU); (ii) derivados de platina como cis-platina (Platinex® BMS), oxaliplatina ou carboplatina (Cabroplat® BMS); (iii) agentes antimitóticos/inibidores de tubulina tais como vinca alcalóides (vincristina, vimblastina, vinorelbina), taxanos tais como Taxol (Paclitaxel®), Taxotere (Docetaxel®) e análogos bem como novas formulações e conjugados dos mesmos; (iv) inibidores de topoisomerase tais como antraciclinas (exemplificadas por doxorubicina/Adriblastin®), epipodofilotoxinas (exemplificadas por etoposida/Etopophos®) e análogos de camptotecina (exemplificados por topotecan/Hycamtin®); (v) antagonistas de pirimidina tal como 5-fluorouracil (5-FU), capecitabina (Xeloda®), arabinossilcitosina/citarabina (Alexan®) ou gencitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purina tal como 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®), 6-tioguanina ou fludarabina (Fludara®) e por fim (vii) antagonistas do ácido fólico tal como metotrexato (Farmitrexat®).

Exemplos de classes de fármacos anticancerígenos específicos para o alvo usadas na terapia de câncer experimental ou tradicional incluem,

porém sem limitação, (i) inibidores de cinase tal como por exemplo Glivec (Imatinib®), ZD-1839/Iressa (Gefitinib®), Bay43-9006 (Sorafenib®), SU11248 (Sutent®) ou OSI-774/Tarceva (Erlotinib®); (ii) inibidores de proteassoma tal como PS-341 (Velcade®); (iii) inibidores da proteína de choque térmico 90 tal como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG); (iv) agentes de vetorização vascular (VTAs) e fármacos antiangiogênicos como o anticorpo para VEGF avastina (Bevacizumb®) ou o inibidor de KDR tirosina cinase PTK787/ZK222584 (Vatalanib®); (v) anticorpos monoclonais tal como herceptina (Trastuzumab®) ou MabThera/Rituxan (Rituximab®), mutantes bem como conjugados de anticorpos monoclonais e fragmentos de anticorpos; (vi) terapêuticos à base de oligonucleotídeo como G-3139/Genasense (Oblimersen®); (vii) inibidores de protease (viii) terapêuticos hormonais tais como antiestrogênios (por exemplo Tamoxifeno), antiandrogênios (por exemplo Flutamida ou Casodex), análogos de LHRH (por exemplo Leuprolida, Goserelina ou Triptorelina) e inibidores de aromatase.

Outros agentes anticancerígenos conhecidos que podem ser usados para terapia combinada incluem bleomicina, retinóis tal como acc trans-retinóico (ATRA), inibidores de DNA metiltransferase tal como o derivado de 2-deoxicitidina Decitabina (Docagen®), alanosina, citocinas tal como interleucina-2, interferons tais como interferon $\alpha 2$ ou interferon-γ, TRAIL-LA, anticorpos agonísticos de DR4/5, agonistas de FasL e TNF-R e por fim inibidores de histona desacetilase diferentes dos derivados de sulfonilpirrol descritos na presente invenção tais como SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipeptídio/FK228, NVP-LBH589, ácido valpróico (VPA) e butiratos.

Como agentes anticancerígenos exemplificativos para uso em combinação com os compostos de acordo com esta invenção nas co-terapias mencionadas neste relatório podemos citar os seguintes fármacos, sem contudo limitá-las, 5 FU, actinomicina D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARUBICINA, ADAPALENE, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMINA, AMINOGLUTETIMIDA, AMIPRILOSE, AMRUBICINA, ANASTROZOL, ANCITABINA, ARTEMISININ, AZATIOPRINA, BASILIXIMAB, BENDAMUSTINA, BICALU-

TAMIDA, BLEOMICINA, BROXURIDINA, BUSULFAN, CAPECITABINA, CARBOPLATINA, CARBOQUONA, CARMUSTINA, CETRORELIX, CLORAMBUCILA, CLORMETINA, CISPLATINA, CLADRIBINA, CLOMIFENO, CICLOFOSFAMIDA, DACARBAZINA, DACLIZUMAB, DACTINOMICINA, DAUNORUBICINA, DESLORELINA, DEXRAZOXANO, DOCETAXEL, DOXIFLURIDINA, DOXORUBICINA, DROLOXIFENO, DROSTANOLONA, EDELFOSINA, EFLORNITINA, EMITEFUR, EPIRUBICINA, EPITIOSTANOL, EPTAPLATINA, ERBITUX, ESTRAMUSTINA, ETOPOSIDA, EXEMESTANO, FADROZOL, FINASTERIDA, FLOXURIDINA, FLUCITOSINA, FLUDARABINA, FLUOROURACILA, FLUTAMIDA, FORMESTANA, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTINA, FULVESTRANT, GEFITINIB, GENCITABINA, GLIVEC, GOSERELINA, GUSPERIMUS, HERCEPTINA, IDARUBICINA, IDOXURIDINA, IFOSFAMIDA, IMATINIB, IMPROSULFANA, INFLIXIMAB, IRINOTECAN, LANREOTIDA, LETROZOL, LEUPRORELINA, LOBAPLATINA, LOMUSTINA, MELFALANA, MERCAPTOPURINA, METOTREXATO, METUREDEPA, MIBOPLATINA, MIFEPRISTONA, MILTEFOSINA, MIRIMOSTIM, MITOGUAZONA, MITOLACTOL, MITOMICINA, MITOXANTRONA, MIZORIBINA, MOTEXAFINA, NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATINA, NILUTAMIDA, NIMUSTINA, OCTREOTIDE, ORMELOXIFENO, OXALIPLATINA, PACLITAXEL, PALIVIZUMAB, PEGASPARGASE, PEGFILGRASTIM, PENTETREOTIDA, PENTOSTATINA, PERFOSFAMIDA, PIPOSULFANA, PIRARUBICINA, PLICAMICINA, PREDNIMUSTINA, PROCARBAZINA, PROPAGERMÂNIO, CLORETO DE PROSPÍDIO, RALTITREXED, RANIMUSTINA, RANPIRNASE, RASBURICASE, RAZOXANA, RITUXIMAB, RIFAMPICINA, RITROSULFANA, ROMURTIDA, RUBOXISTAURINA, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATINA, SIROLIMUS, SOBUZOXANA, ESPIROMUSTINA, ESTREPTOZOCINA, TAMOXIFENO, TASONERMINA, TEGAFUR, TEMOPORFINA, TEMOZOLOMIDA, TENIPOSIDA, TESTOLACTONA, TIOTEPA, TIMALFASINA, TIAMIPRINA, TOPOTECANO, TOREMIFENA, TRASTUZUMAB, TREOSULFANO, TRIAZIQUONA, TRIMETREXATO, TRIPTORELINA, TROFOSFAMIDA, UREDEPA, VALRUBICINA, VERTEPORFINA, VIMBLASTINA, VINCRISTINA, VINDESINA, VINOREL-

BINA e VOROZOL.

O versado na técnica conhece as dosagens diárias totais e as formas de administração dos agentes terapêuticos adicionais co-administrados. As referidas dosagens diárias totais podem variar dentro de uma ampla faixa.

Na prática da presente invenção e dependendo dos detalhes, características ou finalidades de uso mencionadas acima, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados em terapia combinada separadamente, seqüencialmente, simultaneamente ou cronologicamente (por exemplo como formas de dosagem unitária combinadas, formas de dosagem unitária separadas ou como formas de dosagem unitária distintas adjacentes, como combinações fixas ou não fixas, como kit de partes ou como misturas) com um ou mais terapêuticos tradicionais, em particular agentes anticancerígenos quimioterapêuticos ou específicos para o alvo conhecidos na técnica, tais como aqueles mencionados acima.

Por conseguinte, um outro aspecto da presente invenção é uma combinação ou composição farmacêutica compreendendo um primeiro ingrediente ativo, que é um derivado de N-sulfonilpirrol de acordo com esta invenção ou um sal do mesmo, um segundo ingrediente ativo, que é um agente terapêutico tradicional conhecido na técnica, em particular um agente anticancerígeno quimioterapêutico ou específico para o alvo conhecido na técnica, tal como um daqueles mencionados acima, e opcionalmente um veículo, diluente e/ou excipiente farmacologicamente aceitável para uso seqüencial, separado, simultâneo ou cronológico em terapia de qualquer ordem, por exemplo para tratar, prevenir ou melhorar em um paciente doenças sensíveis ao tratamento com inibidores de HDAC, tais como as doenças, distúrbios ou enfermidades mencionadas, em particular câncer.

Neste contexto, a presente invenção refere-se a uma combinação compreendendo um primeiro ingrediente ativo, que é pelo menos um composto de acordo com esta invenção, e um segundo ingrediente ativo, que é pelo menos um agente terapêutico conhecido na técnica, por exemplo um agente anticancerígeno conhecido na técnica, tal como por exemplo um

ou mais daqueles mencionados acima, para uso separado, seqüencial, simultâneo ou cronológico em terapia, tal como por exemplo na terapia dos distúrbios mencionados neste relatório.

O termo "combinação" de acordo com esta invenção pode estar presente como uma combinação fixa, uma combinação não fixa ou um kit de partes.

Uma "combinação fixa" é definida como uma combinação em que o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes juntos em uma dosagem unitária ou em uma única entidade. Um exemplo de uma "combinação fixa" é uma composição farmacêutica onde o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes em mistura para administração simultânea, tal como em uma formulação. Um outro exemplo de uma "combinação fixa" é uma combinação farmacêutica onde o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes em uma unidade sem estarem em mistura.

Um "kit de partes" é definido como uma combinação onde o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes em mais de uma unidade. Um exemplo de um "kit de partes" é uma combinação onde o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes separadamente. Os componentes do kit de partes podem ser administrados separadamente, seqüencialmente, simultaneamente ou cronologicamente.

O primeiro e o segundo ingrediente ativo de uma combinação ou kit de partes de acordo com esta invenção podem ser apresentados como formulações separadas (isto é, independentes um do outro), que são subseqüentemente juntadas para uso simultâneo, seqüencial, separado ou cronológico em terapia combinada; ou embalados e apresentados como componentes separados de uma embalagem combinada para uso simultâneo, seqüencial, separado ou cronológico em terapia combinada.

O tipo de formulação farmacêutica do primeiro e segundo ingrediente ativo de um kit de partes de acordo com esta invenção podem ser

semelhantes, isto é, ambos os ingredientes são formulados como comprimidos ou cápsulas separadas, ou podem ser diferentes, isto é, adequados para formas de administração diferentes, tal como por exemplo uma ingrediente ativo é formulado como comprimido ou cápsula e o outro é formulado por exemplo para administração intravenosa.

As quantidades do primeiro e segundo ingredientes ativos das combinações, composições ou kits de acordo com esta invenção podem juntas compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz para o tratamento, profilaxia ou melhora de uma doença responsiva ou sensível à inibição de histona desacetilases, em particular uma das doenças mencionadas neste relatório.

Um outro aspecto da presente invenção é uma combinação compreendendo, em uma forma não fixa, um ou mais derivados de N-sulfonilpirrol de acordo com esta invenção ou os sais dos mesmos, e uma ou mais agentes terapêuticos tradicionais conhecidos, em particular agentes anticancerígenos quimioterapêuticos ou específicos para o alvo conhecidos na técnica, tais como aqueles mencionados acima, para uso seqüencial, separado, simultâneo ou cronológico em terapia em qualquer ordem, por exemplo para tratar, prevenir ou melhorar em um paciente distúrbios responsivos ao tratamento com inibidores de HDAC, tais as doenças, distúrbios ou enfermidades mencionadas, em particular câncer. Opcionalmente a referida combinação compreende instruções de uso em terapia.

Um outro aspecto da presente invenção é uma preparação combinada, tal como por exemplo um kit de partes, compreendendo uma preparação de um primeiro ingrediente ativo, que é um composto de acordo com esta invenção e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável; uma preparação de um segundo ingrediente ativo, que é um agente terapêutico conhecido na técnica, em particular um agente anticancerígeno, tal como por exemplo um daqueles mencionados acima, e uma veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente instruções de uso simultâneo, seqüencial, separado ou cronológico em terapia, por exemplo para tratar neoplasia benigna e maligna ou doenças diferentes de neoplasia celular respon-

sivas ou sensíveis à inibição de histona desacetilases.

Um outro aspecto da presente invenção é um kit de partes compreendendo uma unidade de dosagem de um primeiro ingrediente ativo, que é um derivado de sulfonilpirrol mencionado acima ou um sal do mesmo, uma unidade de dosagem de um segundo ingrediente ativo, que é um agente terapêutico padrão conhecido na técnica, em particular um agente anticancerígeno tal como por exemplo um daqueles mencionados acima, e opcionalmente instruções de uso simultâneo, seqüencial ou separado em terapia, por exemplo para tratar distúrbios responsivos ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, tal como, por exemplo, neoplasia benigna ou maligna, por exemplo câncer.

Um outro aspecto da presente invenção é um produto farmacêutico compreendendo um ou mais compostos de acordo com esta invenção, ou uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos; e um ou mais agentes terapêuticos conhecidos na técnica, em particular agentes anticancerígenos conhecidos na técnica, ou uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo os referidos agentes terapêuticos, tal como por exemplo aqueles mencionados acima, para uso simultâneo, seqüencial ou separado em terapia, para tratar as doenças mencionadas acima, em particular câncer. Opcionalmente este produto farmacêutico compreende instruções de uso na referida terapia.

Nesse sentido, a presente invenção refere-se ainda a combinações, composições, formulações, preparações ou kits de acordo com a presente invenção tendo atividade inibitória de histona desacetilases.

Um outro aspecto da presente invenção é uma composição farmacêutica como forma de dosagem unitária compreendendo, em mistura, um primeiro ingrediente ativo, que é um derivado de N-sulfonilpirrol de acordo com esta invenção ou um sal do mesmo, um segundo ingrediente ativo, que é um agente terapêutico padrão conhecido na técnica, em particular um agente anticancerígeno quimioterapêutico ou específico para o alvo conhecido na técnica, tal como um daqueles mencionados acima, e opcionalmente um veículo, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável.

Um outro aspecto da presente invenção é uma embalagem comercial compreendendo um ou mais compostos de acordo com a presente invenção junto com instruções de uso simultâneo, seqüencial ou separado com um ou mais agentes terapêuticos tradicionais conhecidos na técnica, em particular agentes anticancerígenos, tais como aqueles mencionados acima.

As composições farmacêuticas, combinações, preparações, formulações, kits, produtos ou embalagens mencionados acima podem incluir mais de um dos compostos de acordo com esta invenção e/ou mais de um dos agentes terapêuticos padrão conhecidos na técnica, em particular agentes anticancerígenos, conforme mencionado.

Além disso, também constitui um aspecto da presente invenção um método para tratar doenças e/ou distúrbios responsivos ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, tal como por exemplo câncer, em terapia combinada em um paciente compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de uma combinação farmacêutica, composição, formulação, preparação ou kit como descritos acima ao referido paciente com necessidade da mesma.

Um outro aspecto da presente invenção é um método para tratar co-terapeuticamente doenças responsivas ou sensíveis à inibição de histona desacetilases, tal como por exemplo as doenças mencionadas acima, em um paciente com necessidade de tal tratamento compreendendo administrar separadamente, seqüencialmente, simultaneamente, fixa ou não-fixa uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais dos compostos de acordo com a presente invenção e uma quantidade farmacologicamente ativa e terapeuticamente eficaz e tolerável de um ou mais agentes terapêuticos conhecidos na técnica, em particular agentes anticancerígenos, tais como aqueles mencionados acima, ao referido paciente.

Além disso, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser usados no tratamento pré-cirúrgico ou pós-cirúrgico de câncer.

Ainda, os compostos de acordo com a presente invenção podem

ser usados em combinação com terapia com radiação, em particular na sensibilização de pacientes com câncer para terapia padrão com radiação.

A administração dos compostos de acordo com esta invenção, as combinações e composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser realizadas em qualquer dos modos de administração geralmente aceitos disponíveis na técnica. Exemplos ilustrativos de modos de administração adequados incluem distribuição intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica e retal. A distribuição oral e intravenosa são preferidas.

Para o tratamento de dermatoses, os derivados de N-sulfonil-pirrol da invenção são em particular administrados na forma de composições farmacêuticas que são adequadas para aplicação tópica. Para a produção das composições farmacêuticas, os compostos da invenção (= compostos ativos) são de preferência misturados com auxiliares farmacêuticos adequados e depois processados para dar formulações farmacêuticas adequadas. Formulação farmacêuticas adequadas são, por exemplo, pós, emulsões, suspensões, sprays, óleos, pomadas, pomadas graxas, cremes, pastas, géis ou soluções.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são preparadas por processos conhecidos per se. A dosagem dos compostos ativos é feita na ordem de grandeza usual para inibidores de histona desacetilases. Formas de aplicação tópica (tal como pomadas) para o tratamento de dermatoses contêm portanto os compostos ativos em uma concentração, por exemplo, de 0,1 - 99%. A dosagem usual no caso de terapia sistêmica (p.o.) varia entre 0,3 e 30 mg/kg por dia, (i.v.) varia entre 0,3 e 30 mg/kg/h.

A escolha do regime de dosagem ideal e a da duração do tratamento, em particular a dose ideal e forma de administração dos compostos ativos necessários em cada caso pode ser determinada pelo versado na técnica com base em seu conhecimento.

Investigações biológicas

Isolamento da atividade de HDAC de núcleos de células HeLa

A atividade de HDAC foi isolada de extratos de HeLa nucleares de acordo com um método original descrito por Dignam et al. (Nucl. Acids

Res. 11, pp 1475, 1983). Em resumo, núcleos isolados de células HeLa (CIL SA, Seneffe, Bélgica) foram ressuspendidos em tampão C (Hepes 20 mM pH 7,9, glicerol a 25% v:v, NaCl 0,42 M, $MgCl_2$ 1,5 mM, EDTA 0,2 mM, PefaBloc 0,5 mM e DTT 0,5 mM) e agitados por 30 minutos em gelo. Depois de centrifugação, o sobrenadante foi dialisado contra tampão D (Tris HCl 40 mM pH 7,4, KCl 100 mM, EDTA 0,2 mM, DTT 0,5 mM e glicerol a 25% v:v) por 5 horas a 4°C. Depois de diálise e centrifugação, o sobrenadante foi armazenado em alíquotas a -80°C e usado para análise "western blot" bem como para o ensaio enzimático descrito a seguir.

Isolamento de rHDAC1

HDAC1 humana fundida com o epítopo flag é estavelmente expressa em células Hek293. Depois de cultivo em massa em DMEM com suplementos e 2% de soro de bezerro fetal, as células são lisadas e flag-HDAC1 purificada por cromatografia por afinidade em M2-agarose de maneira já descrita (Sigma Art. N° A-2220). Frações resultantes da purificação são analisadas pela "western blot" e também quanto à atividade enzimática da maneira descrita abaixo.

Ensaio fluorimétrico da atividade HDAC

O ensaio de atividade enzimática de HDAC foi feito da maneira descrita por Wegener et al. (Chem. & Biol. 10, 61-68, 2003). Em resumo, 40 µl de uma diluição 1:100 (= 0,4 µl) de extrato de HeLa nuclear (mistura de HDACs classes I e II), 29 µl tampão de enzima (HCl 15 mM Tris pH 8,1, EDTA 0,25 mM, NaCl 250 mM, glicerol a 10% v:v) e 1 µl de composto de teste foram adicionados a uma cavidade de uma placa de microtitulação de 96 cavidades e a reação teve início com a adição de 30 µl do substrato (Ac-NH-GGK(Ac)-AMC; concentração final 25 µM e volume final 100 µl). Depois de incubação por 90 minutos a 30°C, a reação foi interrompida pela adição de 25 µl de uma solução de interrupção (Tris HCl 50 mM pH 8, NaCl 100 mM, 0,5 mg/ml de tripsina e TSA 2 µM). Depois de incubação à temperatura ambiente por mais 40 minutos, a fluorescência foi medida usando um contador "multilabel" Wallac Victor 1420 (Ex 355 nm, Em 460 nm) para quantificação de AMC (7-amino-4-metilcumarina) gerada por clivagem do peptídio desace-

tilado com tripsina. Para o cálculo dos valores de IC_{50} a fluorescência nas cavidades sem composto de teste (1% de DMSO, controle negativo foi determinada como 100% de atividade enzimática e a fluorescência nos cavidades com 2 µM de TSA (controle positivo) foi determinada a 0% de atividade enzimática. Os valores de IC_{50} correspondentes dos compostos para atividade inibitória de HDAC foram determinados a partir das curvas de concentração - efeito por meio de regressão não-linear.

A atividade inibitória de HDAC expressa por valores de IC_{50} para compostos selecionados de acordo com a presente invenção está mostrada na tabela 1 a seguir, onde os números dos compostos correspondem aos números dos exemplos.

Tabela 1: Atividade inibitória de HDAC (atividade de HDAC isolada de extrato nuclear de HeLa)

Composto	**IC_{50} (µM)**
1 2 3 4 7 8	os valores de IC_{50} destes compostos listados estão na faixa de 0,0036 a 2,74
9 a 28	os valores de IC_{50} destes compostos listados estão na faixa de 0,002 a 40

O ensaio enzimático de HDAC1 é feito com ligeiras modificações com flag-proteína HDAC1 recombinante isolada de lisatos de células HEK293. Cerca de 14 ng/cavidade de flag-HDAC1 são incubados com 6 µM de substrato Ac-NH-GGK(Ac)-AMC por 3 horas a 30°C. O término da reação e todas as outras etapas são feitos da maneira descrita para extratos nucleares de células HeLa como fonte de atividade enzimática de HDAC.

HDAC1 humana recombinante expressa em células Hek293 é inibida pelos exemplos 4, 5, 8 a 11, 25 e 28 com um IC_{50} = 0,95 nM.

Ensaio de hiperacetilação de histona H3 celular

Para avaliar a eficácia celular de um inibidor de histona desaceti-

lase in vitro, foi montado um ensaio em placas de 96 cavidades de fundo preto transparente e otimizado para uso na plataforma Cellomics "ArrayScan II" para um cálculo quantitativo de acetilação de histona. O protocolo utiliza um anticorpo policlonal de coelho, que se fixa especificamente à lisina 23 acetilada de histona H3 humana em células fixas com uma IgG anti-coelho de cabra marcada com Alexa Fluor 488 usado como contracorante (Braunger et al. AACR annual conference 2003, Abstract 4556). $5x10^3$ células de carcinoma cervical HeLa/cavidade (ATCC CCL-2) em 200 µl de meio de Eagle modificado da Dulbecco (DMEM) contendo 10% de soro de bezerro fetal foram semeadas no 1° dia em placas de visualização ("view plates") Packard e incubadas por 24 horas em condições padrão de cultura de células. No 2° dia, 2 µl de composto de teste (100x concentração final) foram adicionados e a incubação continuou por mais 24 horas. No 3° dia, o meio de cultura foi descartado e as células presas fixadas por 15 minutos à temperatura ambiente pela adição de 100 µl de tampão de fixação (formaldeído a 3,7% v:v em solução salina tamponada com fosfato/PBS). Depois do descarte do tampão de fixação e uma lavagem com PBS, as células foram permeabilizadas à temperatura ambiente pela adição de 100 µl/cavidade de tampão de permeabilização (NaCl 30,8 mM, Na_2HPO_4 0,54 mM, KH_2PO_4 0,31 mM, Triton X-100 a 5% v:v) por 15 minutos à temperatura ambiente. Depois do descarte do tampão de permeabilização e adição de 100 µl/cavidade de tampão de bloqueio (PBS com Tween 20 a 0,05% v:v e leite em pó a 5% p:v) por 30 minutos à temperatura ambiente, foi adicionado o 1° anticorpo (anticorpo para histona H2 anti-K23, Cell Signaling N° 9674) em solução de bloqueio (50 µl/cavidade). Depois de incubação por 1 hora a 37°C, as cavidades foram lavadas 5 vezes por 5 minutos à temperatura ambiente com tampão de lavagem (PBS com Tween 20 a 0,05% v:v) antes da adição do 2° anticorpo (Alexa Fluor 488 anticoelho de cabra; MoBiTec N° A-11008) em solução de bloqueio (50 µl/cavidade). Depois de outra incubação por 30 minutos a 37°C, as células foram lavadas 5 vezes por 5 minutos à temperatura ambiente com 100 µl de tampão de lavagem à temperatura ambiente. Por fim, 100 µl/cavidade de PBS foram adicionados e análise de imagem realizada na

plataforma Cellomics "ArrayScan II". Para cálculo dos valores de EC_{50}, a fluorescência nuclear nas células tratadas com e sem um inibidor de HDAC de referência como SAHA ou NVP-LBH-589 foram tomadas como controle positivo e negativo, respectivamente. Para determinar o EC_{50}, foi determinada a percentagem de células positivas, e o cálculo do EC_{50} foi feito a partir das curvas de concentração - efeito por meio de regressão não-linear.

A potência celular de hiperacetilação de histona expressa por valores de EC_{50} para compostos selecionados de acordo com a presente invenção está mostrada na tabela 2 a seguir, onde os números dos compostos correspondem aos números dos exemplos.

Tabela 2: Indução de hiperacetilação de histona $H3K^{23}$ em células HeLa de carcinoma cervical

Composto	EC_{50} (μM)
1 2 3 4 7 8 9, 10 e 27	os valores de EC_{50} destes compostos listados estão na faixa de 2,15 a 51,3

Ensaio de citotoxidez celular

A atividade antiproliferativa dos compostos inibitórios de histona desacetilase descritos nesta invenção foi avaliada na linhagem de células HeLa de carcinoma cervical (ATCC CCL2) usando o ensaio de viabilidade de células com "Alamar Blue" (Resazurina) (O´Brien et al. Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000). Resazurina é reduzida para a resorufina fluorescente por atividade de desidrogenase celular, correlacionada com células proliferantes viáveis. Os compostos de teste foram dissolvidos como soluções 10 mM em dimetil sulfóxido (DMSO) e subseqüentemente diluídas em etapas semilogarítmicas. Células HeLa foram semeadas em placas de fundo plano de 96 cavidades a uma densidade de 3000 células por cavidade em um volume de 200 μl por cavidade. 24 horas depois da semeadura 1 μl de cada diluição de composto foi adicionado a cada cavidade da placa de 96 cavidades. Cada

diluição de composto foi testada quatro vezes. As cavidades contendo células de controle não tratadas foram enchidas com 200 µl do meio DMEM contendo DMSO a 0,5% v:v. As células foram então incubadas com as substâncias por 48 horas a 37°C em uma atmosfera umidificada contendo 5% de dióxido de carbono. Para determinar a viabilidade das células, foram adicionados 20 µl de uma solução de resazurina (Sigma; 90 mg/l). Depois de 4 horas de incubação a 37°C a fluorescência foi medida a uma excitação de 544 nm e uma emissão de 590 nm. Para cálculo da viabilidade de células o valor da emissão de células não tratadas foi determinado como 100% de viabilidade e as taxas de emissão de células tratadas foram determinadas em relação aos valores das células não tratadas. As viabilidades foram expressas como valores %. Os valores de IC_{50} correspondentes dos compostos para a atividade citotóxica são determinados a partir das curvas de concentração - efeito por regressão não-linear.

A potência antiproliferativa/citotóxica expressa por valores de IC_{50} para compostos selecionados de acordo com a presente invenção está mostrada na tabela 3 a seguir, onde os números dos compostos correspondem aos números dos exemplos.

Tabela 3: Citotoxidez em células HeLa de carcinoma cervical

Composto	**IC_{50} (µM)**
1 2 3 4 7 8	os valores de IC_{50} destes compostos listados estão na faixa de 0,8 a 21,6
9 a 28	os valores de IC_{50} destes compostos listados estão na faixa de 0,07 a 5

Indução de apoptose

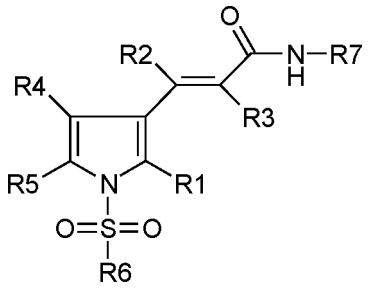
A indução de apoptose é medida usando-se o ELISA de detecção de morte celular (Art. N° 1774425, Roche Biochemicals, Mannheim, Alemanha). Células A549 NSCLC são semeadas em placas de fundo plano de 96 cavidades a uma densidade de 3 x 10 E3 células/cavidade em um volume

total de 100 µl/cavidade. 24 horas depois da semeadura, 1 µl de cada diluição de composto em DMEM é adicionado em um volume total de 100 µl em cada cavidade (volume final 200 µl/cavidade). Cada composto é testado pelo menos três vezes. As cavidades contendo células de controle não tratadas são enchidas com 200 µl de DMEM contendo 0,5% em volume de DMSO. As células são incubadas com o composto de teste por 48 horas a 37°C em uma atmosfera umidificada contendo 5% de dióxido de carbono. Como controle positivo para a indução de apoptose, as células são tratadas com cisplatina 50 µM (Gry Pharmaceuticals, Kirchzarten, Alemanha). O meio é então removido e as células são lisadas em 200 µl de tampão de lise. Depois de centrifugação da maneira descrita pelo fabricante, 10 µl de lisato de células são processados da maneira descrita no protocolo. O grau de apoptose é calculado da seguinte maneira: a absorvência a 405 nm obtida com lisatos de células tratadas com 50 µM de cisplatina é determinada como 100 cpu (unidades de cisplatina), ao passo que uma absorvência a 405 nm, de 0,0 é determinada como 0,0 cpu. O grau de apoptose é expresso como cpu em relação ao valor de 100 cpu obtido com os lisatos obtidos de células tratadas com 50 µM de cisplatina.

Espera-se que os compostos de acordo com esta invenção testados nos ensaios acima tenham efeito indutor de apoptose quando testados neste ensaio.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresentam a fórmula I



(I)

em que

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, benzila ou bifenila, onde

T1 é uma ligação, ou 1-2C-alquileno,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila, ou fenila substituída com R61, onde

R61 é 1-4C-alquila, dimetilamino ou -T2-N(R611)R612, onde

ou

T2 é uma ligação ou 1-2C-alquileno,

R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-2C-alquila, Har1-1-2C-alquila ou 2-(indol-2-il)etila, onde

Har1 é piridinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzofuranila, benzotiofenila ou indolila, e

R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-3C-alquila,

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

ou

T2 é 1-2C-alquileno,

R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-2C-alquila, ou Har1-1-2C-alquila, onde

Har1 é piridinila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzofuranila, benzotiofenila ou indolila, e

R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-3C-alquila,

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

Aa1 é um radical bifenila,

Hh1 é um radical bipiridila, pirazolil-piridinila, imidazolil-piridinila, ou piridinil-tiofenila,

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

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

2 Compostos que apresentam a fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, onde

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila, ou fenila substituída com R61, onde

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

ou

T2 é uma ligação,

R611 é 1-4C-alquila, e

R612 é 1-4C-alquila,

ou

T2 é 1-2C-alquileno,

R611 é hidrogênio, 1-4C-alquila, fenil-1-2C-alquila, ou Har1-1-2C-alquila, onde

Har1 é piridinila, ou indolila, e

R612 é hidrogênio, 1-4C-alquila, ou hidróxi-2-3C-alquila,

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

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

Hh1 é um radical piridinil-tiofenila,

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

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

3. Compostos que apresentam a fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, onde

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, onde

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

ou

T2 é uma ligação,

R611 é metila, e

R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

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

etila onde

Har1 é piridinil ou indolila, e

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

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

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

Hh1 é um radical piridinil-tiofenila,

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

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

4. Compostos que apresentam a fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, onde

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, onde

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

ou

T2 é uma ligação,

R611 é metila, e

R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

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

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

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

ou R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

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

Hh1 é 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila,

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

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

5. Compostos que apresentam a fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, onde

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, onde

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

ou

T2 é uma ligação,

R611 é metila, e

R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

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

Har1 é piridin-3-ila, piridin-4-ila, indol-2-ila, indol-3-ila ou indol-5-ila, e
R612 é hidrogênio,
ou
T2 é metileno,
R611 é metila, ou 2-(Har1)-etila, onde
Har1 é indol-2-ila, e
R612 é metila,
ou
T2 é metileno,
R611 é 2-(Har1)-etila, onde
Har1 é indol-2-ila, e
R612 é 2-hidróxi-etila,
ou
T2 é metileno, e
R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico Het1, onde
Het1 é morfolino,
Aa1 é 1,1'-bifen-4-ila ou 1,1'-bifen-3-ila,
Hh1 é 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila,
Ah1 é 3-(piridin-3-il)-fenila, 3-(piridin-4-il)-fenila, 3-(pirazol-1-il)-fenila, 3-(1H-pirazol-4-il)-fenila, 4-(piridin-3-il)-fenila, 4-(piridin-4-il)-fenila, 4-(pirazol-1-il)-fenila ou 4-(1H-pirazol-4-il)-fenila,
R7 é hidroxila,
e os sais desses compostos.

6. Compostos que apresentam a fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que
R1 é hidrogênio,
R2 é hidrogênio,
R3 é hidrogênio,
R4 é hidrogênio,
R5 é hidrogênio,
R6 é -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1, ou benzila, onde

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila, 3-(R61)-fenila, ou 4-(R61)-fenila, onde

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

ou

T2 é uma ligação,

R611 é metila, e

R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

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

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

R612 é hidrogênio,

ou

T2 é metileno,

R611 é metila, ou 2-(Har1)-etila, onde

Har1 é indol-2-ila, e

R612 é metila,

ou

T2 é metileno,

R611 é 2-(Har1)-etila, onde

Har1 é indol-2-ila, e

R612 é 2-hidróxi-etila,

ou

T2 é metileno, e

R611 e R612 juntos, e com inclusão do átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico Het1, onde

Het1 é morfolino,

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

Hh1 é 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ila,

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

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

R7 é 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

7. Compostos que apresentam a fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, ou bifenila, onde

T1 é uma ligação, ou 1-2C-alquileno,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila, ou fenila substituída com R61, onde

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

T2 é uma ligação, ou 1-2C-alquileno,

R611 é 1-4C-alquila, ou Har1-1-2C-alquila, onde

Har1 é benzimidazolila, ou indolila,

R612 é 1-4C-alquila,

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

8. Compostos que apresentam a fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que

R1 é hidrogênio,

R2 é hidrogênio,

R3 é hidrogênio,

R4 é hidrogênio,

R5 é hidrogênio,

R6 é -T1-Q1, bifenila, ou benzila, onde

T1 é uma ligação,

Q1 é Ar1, onde

Ar1 é fenila substituída com R61, onde

R61 é metila, dimetilamino, ou -T2-N(R611)R612, onde

T2 é metileno,

R611 é metila, ou 2-(indol-2-il)etila,

R612 é metila,

R7 é hidroxila, ou 2-aminofenila,

e os sais desses compostos.

9. Composto que apresenta a fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de

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

2. N-hidróxi-3-(1-fenilmetanossulfonil-1H-pirrol-3-il)-acrilamida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ou um sal dos mesmos.

10. Compostos que apresentam a fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de doenças.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos de fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, junto com excipientes e/ou veículos farmacêuticos usuais.

12. Uso de compostos que apresentam a fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é produção de composições farmacêuticas para tratamento de doenças que respondem ou que são sensíveis à inibição da atividade de histona desacetilase.

13. Uso de compostos que apresentam a fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para a produção de composições farmacêuticas para o tratamento de neoplasia benigna e/ou maligna, tal como por exemplo câncer.

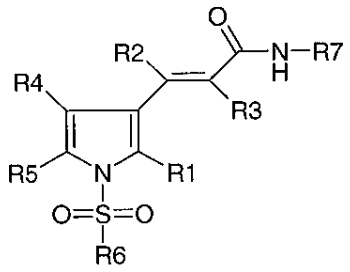
14. Uso de compostos que apresentam a fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para a produção de composições farmacêuticas para tratar doenças diferentes de neoplasia maligna, tal como por exemplo artropatias e condições osteopatológicas, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide,

proliferação de células do músculo liso incluindo distúrbios proliferativos vasculares, aterosclerose e restenose, ou condições inflamatórias.

RESUMO

Patente de Invenção: **"SULFONILPIRRÓIS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E USO DOS MESMOS".**

A presente invenção refere-se a compostos de uma dada fórmula (I),



(I)

onde R1, R2, R3, R4, R5, R6 e R7 têm os significados indicados no relatório descritivo, sendo novos e eficazes inibidores de HDAC.