

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07C 311/16 (2014.01) **A61K 31/18** (2014.01)
A61P 29/00 (2014.01) **C07C 317/24** (2014.01)
C07C 323/24 (2014.01) **C07D 207/20** (2014.01)
C07D 209/08 (2014.01) **C07D 211/24** (2014.01)
C07D 213/40 (2014.01) **C07D 235/06** (2014.01)
C07D 295/116 (2014.01) **C07D 333/18**
(2014.01)

(22) Data de pedido: **2009.03.23**

(30) Prioridade(s): **2008.03.24 US 38882**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.01.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.08.20**
219/2014

(73) Titular(es):

NOVARTIS AG

LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL

CH

(72) Inventor(es):

MICHAEL SHULTZ

US

CLAUS EHRHARDT

CH

LESLIE WIGHTON MCQUIRE

US

PASCAL RIGOLLIER

CH

OLIVIER ROGEL

CH

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

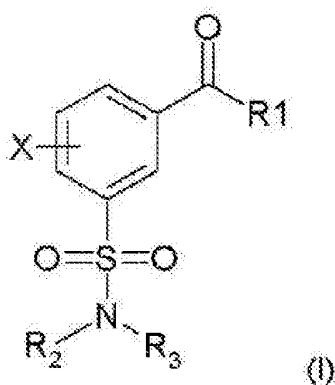
(54) Epígrafe: **INIBIDORES DE METALOPROTEASE DE MATRIZ À BASE DE ARILSULFONAMIDAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO FORNECE UM NOVO COMPOSTO DE FÓRMULA (I): O REFERIDO COMPOSTO É INIBIDOR DE MMP-2, E/OU MMP-8, E/OU MMP-9, E/OU MMP-12 E/OU MMP-13, E ASSIM PODE SER UTILIZADO PARA O TRATAMENTO DE UMA DISTÚRBO OU DOENÇA CARACTERIZADA POR UMA ACTIVIDADE ANORMAL DE MMP-2, E/OU MMP-8, E/OU MMP-9, E/OU MMP-12 E/OU MMP-13. PORTANTO, O COMPOSTO DE FÓRMULA (I) PODE SER UTILIZADO NO TRATAMENTO DE DESORDENS OU DOENÇAS CARACTERIZADAS POR UMA ACTIVIDADE ANORMAL DE MMP-2, E/OU MMP-8, E/OU MMP-9, E/OU MMP-12 E/OU MMP-13. FINALMENTE, A PRESENTE INVENÇÃO TAMBÉM FORNECE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA.

RESUMO**"INIBIDORES DE METALOPROTEASE DE MATRIZ À BASE DE
ARILSULFONAMIDAS"**

A presente invenção fornece um novo composto de fórmula (I):



O referido composto é inibidor de MMP-2, e/ou MMP-8, e/ou MMP-9, e/ou MMP-12 e/ou MMP-13, e assim pode ser utilizado para o tratamento de uma distúrbio ou doença caracterizada por uma actividade anormal de MMP-2, e/ou MMP-8, e/ou MMP-9, e/ou MMP-12 e/ou MMP-13. Portanto, o composto de fórmula (I) pode ser utilizado no tratamento de desordens ou doenças caracterizadas por uma actividade anormal de MMP-2, e/ou MMP-8, e/ou MMP-9, e/ou MMP-12 e/ou MMP-13. Finalmente, a presente invenção também fornece uma composição farmacêutica.

DESCRIÇÃO**"INIBIDORES DE METALOPROTEASE DE MATRIZ À BASE DE
ARILSULFONAMIDAS"**

A presente invenção relaciona-se com novos compostos que são úteis como inibidores de metaloproteases de matriz tal como metaloprotease de matriz 2 (MMP-2), metaloprotease de matriz 8 (MMP-8), metaloprotease de matriz 9 (MMP-9), metaloprotease de matriz 12 (MMP-12) e metaloprotease de matriz 13 (MMP-13).

Metaloproteases de matriz (MMPs) são proteases que estão envolvidas na degradação e remodelação de matrizes extracelulares (ECM) sob uma variedade de condições fisiológicas e patológicas. As MMPs, que compreendem uma família de mais de 20 membros, utilizam Zn^{2+} nos sítios activos para catalisar a hidrólise de ECM. Com base nas especificidades dos substratos, podem ser grosseiramente classificadas em três subfamílias: colagenase, estromelina e gelatinase.

Em condições fisiológicas normais, estas enzimas servem muitas funções importantes, incluindo cicatrização de feridas e remodelação do tecido. No entanto, quando estas enzimas são sobre activada, estas podem sobredegradar ECM, resultante em condições de doença. Por

exemplo, pensa-se que MMP-2 e MMP-9 (ambas são gelatinases) estão envolvidas na patogénese de doenças inflamatórias, infecciosas, e neoplásicas em muitos órgãos. O excesso de actividade da MMP-8, também conhecida como colagenase-2 ou colagenase neutrofílica, é associado com doenças tal como enfisema pulmonar e osteoartrite. Ver Balbin *et al.*, "Collagenase 2 (MMP-8) expression in murine tissue-remodeling processes, analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus," *J. Biol. Chem.*, 273(37): 23959-23968 (1998). O excesso de actividade da MMP-12, também conhecida como elastase de macrófagos ou metaloelastase, desempenha um papel chave em invasão tumoral, artrite, aterosclerose, síndrome de Alport, e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). MMP-1 e MMP-13 estão envolvidas na proteólise do colagénio. A degradação excessiva do colagénio está associada com o desenvolvimento de várias doenças, incluindo osteoartrite. Ver, *e.g.*, P.G. Mitchell *et al.*, "Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage" *J Clin Invest.* 1996 February 1; 97(3): 761-768.

Muitos inibidores de MMP são conhecidos na técnica. No entanto, os inibidores de MMP existentes são habitualmente baseados em derivados de ácido hidroxâmico. Por exemplo, a Patente U.S. No. 6.500.983 concedida a Kottirsch *et al.* revela a utilização de derivados de ácido hidroxâmico como inibidores de MMP. As Patente U.S. Nos. 6.277.987 e 6.410.580 concedida a Kukkola *et al.* revela

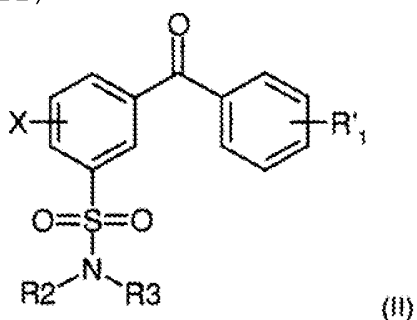
derivados de ácido amino sulfonilo e ácido sulfonilamino hidroxâmico como inibidores de MMP. A fracção ácido hidroxâmico nesses inibidores liga-se ao sítio activo Zn^{2+} para inibir as actividades enzimáticas.

Embora na técnica anterior os inibidores de MMP baseados em ácido hidroxâmico sejam eficazes a inibir as MMPs, continua a existir uma necessidade para diferentes tipos de inibidores de MMP.

A EP1288199A2 revela derivados de sulfonamida que são apresentados como inibindo a metaloproteases de matriz 12.

A presente invenção fornece novos inibidores de MMP que são baseados em arilsulfonamidas. Várias formas de realização da invenção são aqui descritas. Será reconhecido que características específicas em cada forma de realização podem ser combinadas com outras características específicas para dar outras formas de realização.

Num aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (II)



em que R'₁ é seleccionado de (C₃-C₇)-cicloalquilo, HC(O)-, heteroarilo de (5-9) membros, ou heterocicloalquilo de (4-9) membros, ou (C₆-C₁₂) arilo, os referidos (C₆-C₁₂) arilo, o heteroarilo de (5-9) membros, e heterocicloalquilo de (4-9) membros são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes seleccionados de hidroxí, halogéneo, (C₁-C₇)-alquilo, carboxilo, (C₁-C₇)-alcoxicarbonilo, e

HC(O)-;

R₂ e R₃ são hidrogénio;

X é halogéneo, ou (C₁-C₇)-alcoxi;

"arilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos que podem ser um anel aromático único, ou múltiplos anéis aromáticos que são fundidos em conjunto ou ligados de modo covalente;

"heterocicloalquilo" ou "heterociclo" refere-se a um grupo heterocíclico completamente saturado, parcialmente saturado, ou insaturado, não aromático, opcionalmente substituído, que pode ser fundido, pendente, ou *spiro*, e que tem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo um átomo de carbono em que cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos seleccionados de átomos azoto, oxigénio e enxofre, em que o -CH₂- no anel pode ser substituído com um grupo -C(O)-, e o heteroátomo de enxofre pode também

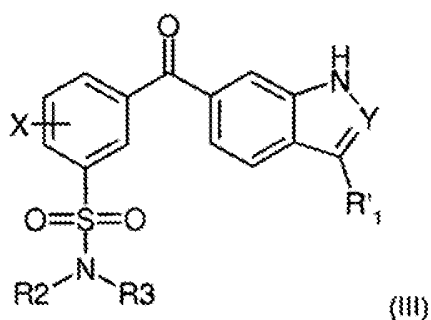
opcionalmente ser oxidado a grupos S(O) ou S(O)₂ e em que, no sistema de anéis fundidos, um anel pode ser um anel heterocíclico não aromático, e o(s) outro(s) anel(is) pode(m) ser cicloalquilo, arilo, ou heteroarilo;

"cicloalquilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos saturado monocíclicos ou bicíclicos; e

"heteroarilo" refere-se a um sistema aromático de anéis, monocíclico ou bicíclico, tendo de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O ou S;

um a seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu isómero óptico; ou uma mistura de isómero ópticos.

Num aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (III)



em que R'₁ é seleccionado de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, R₅C(O)-, R₆SO₂-, (R₇)NH-C(O)-, ou (R₈)(R₉)N-, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o referido arilo, heteroarilo, e heterocicloalquilo são opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionado a

partir de alquil-SO₂-, alquil-C(O)-, heterocicloalquil-alquil-, alquil-alcoxi-, alcoxi-, alquilo, arilo, cicloalquilo, halogéneo, alcoxi-alquil-, alquil-O-C(O)-, cicloalquil-alquil-, dialquilamino-alcoxi-, e dialquil-amino-alquil-;

em que R₅, R₆, R₇, R₈ e R₉ são independentemente alquilo ou arilo, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um a cinco substituintes seleccionados do grupo constituído por (C₁-C₇)-alquilo, halogéneo, hidroxil, (C₁-C₇)-alcoxi, e arilo;

R₂ e R₃ são hidrogénio;

X é seleccionado de hidrogénio, ciano, halogéneo, nitro, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, H₂N-SO₂-, R₅-C(O)-, alquilo, ou

R₄-O, em que R₄ e R₅ são independentemente alquilo ou arilo cada um dos quais é opcionalmente substituído por substituintes seleccionados a partir do grupo constituído por (C₁-C₇)-alquilo, halogéneo, hidroxil, (C₁-C₇)-alcoxi, e arilo;

Y é C ou N;

"arilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos, tendo 6-20 átomos de carbono, que pode ser um único anel aromático, ou múltiplos anéis

aromáticos que são fundidos em conjunto ou ligados de modo covalente

"heterocicloalquilo" ou "heterociclo" refere-se a um grupo heterocíclico não aromático completamente saturado, parcialmente saturado, ou insaturado, que pode ser fundido, pendente, ou *spiro*, e que tem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo um átomo de carbono em que cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre átomos, em que o $-CH_2-$ no anel pode ser substituído com um grupo $-C(O)-$, e o heteroátomo enxofre pode também opcionalmente ser oxidado a grupos $S(O)$ ou $S(O)_2$ e em que, no sistema de anéis fundido, um anel pode ser um anel heterocíclico não aromático, e o(s) outro(s) anel(is) pode(m) ser cicloalquilo, arilo, ou heteroarilo;

"cicloalquilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos saturados monocíclico, bicíclico ou tricíclico; e

"heteroarilo" refere-se a um sistema aromático de anéis de 5-14, membros monocíclico ou bicíclico ou policíclico fundido, tendo de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O ou S;

ou

a seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu isómero óptico; ou uma mistura de isómero ópticos.

Preferencialmente, a presente invenção fornece o composto de fórmula (III), em que R'₁ é seleccionado de hidrogénio, (C₁-C₄)alquilo, (C₆-C₁₂)arilo, heteroarilo de (5-9) membros, (C₃-C₇)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquil-, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo constituído por (C₁-C₄)-alquil-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-C(O)-, heterocicloalquil-(C₁-C₄)-alquil- de (5-9) membros, (C₁-C₄)-alquil-(C₁-C₄)-alcoxi-, (C₁-C₄)-alcoxi-, (C₁-C₄)-alquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, halogéneo, (C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₄)-alquil-, (C₁-C₄)-alquil-O-C(O)-, (C₁-C₄) dialquilamino-(C₁-C₄)-alcoxi-, e (C₁-C₄) dialquilamino-(C₁-C₄)-alquil-;

R₂ e R₃ são hidrogénio;

X é hidrogénio, halogéneo, ou (C₁-C₇)-alquilo; ou

um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu isómero óptico; ou uma mistura de isómeros ópticos.

Também preferencialmente, a presente invenção fornece um composto de fórmula (III), em que R'₁ é hidrogénio, (C₁-C₄)alquilo, fenilo, piridina, a referida piridina é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes seleccionados de (C₃-C₇)-cicloalquilo, (C₁-C₄)-alquilo, halogéneo, (C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₄)-alquil-, heterocicloalquil-(C₁-C₄)-alquil- de (5-9) membros, heterocicloalquil-(C₁-C₄)-alcoxi- de (5-9) membros, e (C₁-C₄)dialquil-

amino-(C₁-C₄)-alquil-; R₂ e R₃ são hidrogénio; X é halogéneo; Y é C ou N; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um seu isómero óptico; ou uma mistura de isómeros ópticos.

A presente invenção fornece compostos de fórmula II e III, e composições farmacêuticas que utilizam estes compostos e este composto, para utilização como medicamentos.

Para os objectivos de interesse desta especificação, as definições que se seguem irão utilizar e sempre que apropriado, termos utilizados no singular irão também incluir o plural e vice-versa.

Com aqui utilizado, o termo "alquilo" refere-se a uma fracção hidrocarboneto completamente saturado ramificado ou não ramificado. Preferencialmente alquilo compreende 1 a 20 átomos de carbono, mais preferencialmente 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono, ou 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquilo incluem, mas não estão limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo outros semelhantes.

O termo "arilo" refere-se a grupos hidrocar-

bonetos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos tendo 6-20 átomos de carbono na parte do anel. Preferencialmente, o arilo é um (C₆-C₁₂) arilo. Exemplos não limitantes incluem fenilo, bifenilo, naftilo ou tetra-hidronaftilo.

Para além disso, o termo "arilo" como é aqui utilizado, refere-se a um aromático substituinte que pode ser a único anel aromático, ou múltiplos anéis aromáticos que são fundidos em conjunto ou ligados de modo covalente. Como é aqui utilizado, o termo "carbamoilo" refere-se a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aril-alquil-NHC(O)-, alquil(aril-alquil)-NC(O)- e outros semelhantes.

Como é aqui utilizado, o termo "sulfonamida" refere-se a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aril-alquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaril-alquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aril-alquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-alquil-S(O)₂-N(alquil)- e outros semelhantes.

Como é aqui utilizado, o termo "heterocicloalquilo" ou "heterociclo" refere-se a um grupo heterocíclico não aromático completamente saturado, parcialmente saturado, ou insaturado, e.g., que é um monocíclico de 4- a 7-membros, bicíclico de 7- a 12-membros ou 10- a tricíclico sistema de anéis de 15-membros, que pode ser fundido, pendente, ou *spiro*, e tem pelo menos um heteroátomo em pelo

menos um anel contendo átomo carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos seleccionados átomos de azoto, oxigénio e enxofre, em que o $-CH_2-$ no anel pode ser substituído com um grupo $-C(O)-$, e o heteroátomo enxofre pode também ser opcionalmente oxidado a grupos $S(O)$ ou $S(O)_2$. No sistema de anéis fundidos, um anel pode ser um anel heterocíclico não aromático, e o(s) outro(s) anel(is) pode(m) ser cicloalquilo, arilo, ou heteroarilo. O grupo heterocíclico pode estar a um heteroátomo ou a um átomo de carbono.

Exemplos de grupos heterocíclico monocíclico incluem pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, triazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetra-hidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetra-hidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano e tetra-hidro-1,1-dioxotienilo, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo e outros semelhantes.

Exemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluem indolilo, di-hidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, qui-

nuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, deca-hidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, deca-hidroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]-piridinilo] ou furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-ilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-di-hidro-4-oxo-quinazolinilo), ftalazinilo e outros semelhantes.

Exemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluem carbazolilo, dibenzoazepinilo, ditienoazepinilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, carbolinilo e outros semelhantes.

Como é aqui utilizado, o termo "sulfonilo" refere-se a $R-SO_2-$, em que R é hidrogénio, alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, heteroaril-alquilo, aril-O-, heteroaril-O-, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, ou heterocicloalquilo.

Como é aqui utilizado, o termo "alcoxi" refere-se a alquil-O-, em que alquilo é aqui definido acima. Exemplos representativos de alcoxi incluem, mas não estão limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclo-hexiloxi- e outros semelhantes. Como é aqui utilizado, o termo "alcoxi

inferior " refere-se a grupos alcoxi tendo cerca de 1-7 preferencialmente cerca de 1-4 carbonos.

Como é aqui utilizado, o termo "acilo" refere-se a um grupo R-C(O)- de a partir de 1 a 10 átomos de carbono de uma configuração linear, ramificada, ou cíclica ou uma sua combinação, ligado à estrutura parente através da função carbonilo. Este grupo pode ser saturado ou insaturado, e alifático ou aromático. Preferencialmente, R no resíduo acilo é alquilo, ou alcoxi, ou arilo, ou heteroarilo. Também preferencialmente, um ou mais carbonos no resíduo acilo podem ser substituídos por azoto, oxigénio ou enxofre desde que o ponto de ligação ao parente se mantenha no carbonilo. Exemplos incluem mas não estão limitados a, acetilo, benzoílo, propionilo, isobutirilo, *terc*-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo outros semelhantes. Acilo inferior refere-se a um acilo contendo de um a quatro carbonos.

Como é aqui utilizado, o termo "cicloalquilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturados de 3-12 átomos de carbono. Exemplos de grupos hidrocarbonetos monocíclicos incluem, mas não estão limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclo-hexilo e ciclo-hexenilo e outros semelhantes. Exemplos de grupos hidrocarbonetos bicíclicos incluem bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetra-hidronaftilo, deca-hidronaftilo, biciclo[2,1,1]hexilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,1]heptenilo, 6,6-dimetilbici-

clo[3,1,1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo e outros semelhantes. Exemplos de grupos hidrocarbonetos tricíclicos incluem adamantilo e outros semelhantes.

Como é aqui utilizado, o termo "sulfamoilo" refere-se a $H_2NS(O)_2-$, alquil-NHS(O) $_2-$, (alquil) $_2NS(O)_2-$, aril-NHS(O) $_2-$, alquil(aril)-NS(O) $_2-$, (aril) $_2NS(O)_2-$, heteroaril-NHS(O) $_2-$, aralquil-NHS(O) $_2-$, heteroaralquil-NHS(O) $_2-$ e outros semelhantes.

Como é aqui utilizado, o termo "ariloxi" refere-se a ambos os grupo -O-arilo e -O-heteroarilo.

Como é aqui utilizado, o termo acilamino refere-se ao grupo -NRC(O)R' em que cada R e R' é independentemente hidrogénio, alquilo, arilo, heteroarilo, ou heterocicloalquilo, em que ambos os grupos R e R' são opcionalmente ligados para formar um grupo heterocíclico (e.g., morfolino) em que alquilo, arilo, heteroarilo e heterocicloalquilo são como aqui definido.

Como é aqui utilizado, o termo "heteroarilo" refere-se a um sistema aromático de anéis, monocíclico ou bicíclico ou policíclico fundido de 5-14 membros, tendo 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O ou S. Preferencialmente, o heteroarilo é um sistema aromático de anéis de 5-10 membros. Habitualmente os grupos heteroarilo incluem 2- ou 3-tienilo, 2- ou 3-furilo, 2- ou 3-pirrolilo,

2-, 4-, ou 5-imidazolilo, 3-, 4-, ou 5-pirazolilo, 2-, 4-, ou 5-tiazolilo, 3-, 4-, ou 5-isotiazolilo, 2-, 4-, ou 5-oxazolilo, 3-, 4-, ou 5-isoxazolilo, 3- ou 5-1,2,4-triazolilo, 4- ou 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, ou 4-piridilo, 3- ou 4-piridazinilo, 3-, 4-, ou 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, ou 5-pirimidinilo.

O termo "heteroarilo" também se refere a um grupo em que um anel heteroaromático é fundido a um ou mais anéis arilo, cicloalquilo, ou heterocicloalquilo, em que o radical ou ponto de ligação está no anel heteroaromático. Exemplos não limitantes incluem mas estão limitados a 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, ou 8-indolizínico, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ou 9-quinolizínico, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-quinolililo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-isoquinolililo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, ou 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, ou 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, ou 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, ou 10-fenatrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ou 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 1-, 3-, 4-,

5-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10-benzisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, ou tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, ou 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, ou 7-2H-furo[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, ou 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, ou 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, ou 5-4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, 3-, 5-, ou 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, ou 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, ou 9-furo[3,4-c]cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, ou 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, ou 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ou 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, ou 11-1H-pirrolo[1,2-b][2]benzazapinilo. Habitualmente os grupos heteroarilo fundidos incluem, mas não estão limitados a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ou 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzotiazolilo.

Um grupo heteroarilo pode ser mono-, bi-, tri-, ou policíclico, preferencialmente mono-, bi-, ou tricíclico, mais preferencialmente mono- ou bicíclico.

Como é aqui utilizado, o termo "halogéneo" refere-se a flúor, cloro, bromo, e iodo.

Como é aqui utilizado, o termo "isómeros" refere-se a compostos diferentes que tem a mesma fórmula molecular. Também como é aqui utilizado, o termo "um isómero óptico" refere-se a qualquer das várias configurações estereoisoméricas que podem existir para um dado composto da presente invenção e incluem isómeros geométricos. É entendido que um substituinte pode estar ligado a um centro quiral de um átomo de carbono. Assim, a invenção inclui enantiómeros, diastereómeros ou racematos do composto. "Enantiómeros" são um par de estereoisómeros que são a imagem não sobreponível um do outro no espelho. A mistura 1:1 de um par de enantiómeros é uma mistura "racémica". O termo é utilizado para designar uma mistura racémica quando apropriado. "Diastereoisómeros" são estereoisómeros que têm pelo menos dois átomos assimétricos, mas que não são imagem no espelho do outro. A estereoquímica absoluta é específica de acordo com o sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Quando um composto é um enantiómero puro a estereoquímica em cada carbono quiral pode ser específica tanto por R como S. Os compostos resolvidos cuja configuração absoluta não é conhecida podem ser designados por (+) ou (-) dependendo da direcção (dextro- ou levorotatório) em que rodam o plano da luz polarizada no comprimento de onda da linha D do sódio. Alguns dos compostos aqui descritos contêm um ou mais centros assimétricos e podem portanto dar origem a enantiómeros, diastereómeros, e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos da estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)-. Pretende-se que

a presente invenção inclua todos esses possíveis isómeros, incluindo misturas racêmicas, formas opticamente puras e misturas intermediárias. Isómeros opticamente activos (R)- e (S)- podem ser preparados utilizando *synthons* quirais ou reagentes quirais, ou resolvidas utilizando técnicas convencionais. Se o composto contem uma ligação dupla, o substituinte pode ter uma configuração E ou Z. Se o composto contem um cicloalquilo di-substituído, o substituinte cicloalquilo pode ter uma configuração cis- ou trans. Pretende-se também que todas as formas tautoméricas sejam incluídas.

Como é aqui utilizado, o termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a sais que mantêm a eficácia e as propriedades biológica dos compostos desta invenção e, que não são biologicamente ou de qualquer outro modo indesejáveis. Em muitas casos, os compostos da presente invenção são capazes de formar sais ácidos e/ou básicos em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxilo ou grupos semelhantes a estes. Sais de adição ácida farmacêuticamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos a partir dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e outros semelhantes. Ácidos orgânicos a partir dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico,

ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, etanossulfónico ácido, ácido *p*-toluenossulfónico, ácido salicílico, e outros semelhantes. Sais de adição básica farmacologicamente aceitáveis podem ser formados com bases inorgânicas e orgânicas. Bases inorgânicas a partir das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, sódio, potássio, lítio, amónio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganésio, alumínio, e outros semelhantes; particularmente preferidos são os sais de amónio, potássio, sódio, cálcio e magnésio. Bases orgânicas a partir das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, amins primárias, secundárias, e terciárias, amins substituídas incluindo amins substituídas que ocorrem naturalmente, amins cíclicas, resinas básicas de troca iónica, e outros semelhantes, especificamente tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, e etanolamina. Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir de um composto parente, uma fracção básica ou ácida, por métodos químicos convencionais. Geralmente, estes sais podem ser preparados por reacção das formas de ácido livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base apropriada (tal como hidróxido de, carbonato de, bicarbonato de Na, Ca, Mg, ou K, ou outros semelhantes), ou por reacção das formas de base livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica do ácido apropriado. Tais reacções são habitualmente levadas a cabo em água ou num solvente

orgânico, ou numa mistura dos dois. Geralmente, meios não aquosos tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, ou acetonitrilo são preferidos, quando possível. Listas de sais de adição adequados podem ser encontradas, e.g., em Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985).

Como é aqui utilizado, o termo "veículo farmacêuticamente aceitável" inclui qualquer e todos os solventes, meio de dispersão, revestimentos, tensoactivos, antioxidantes, conservantes (e.g., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de atraso da absorção, sais, conservantes, fármacos, fármaco estabilizantes, ligantes, excipientes, agentes de desintegração, lubrificantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, corantes, tal como materiais e combinações destes, como será reconhecido por um perito na técnica (ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto na medida em que qualquer veículo convencional seja incompatível com o ingrediente activo, a sua utilização nas composições terapêuticas ou farmacêuticas é contemplada.

O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" de um composto da presente invenção refere-se a uma quantidade do composto da presente invenção que irá desencadear a resposta biológica ou médica de um sujeito, ou melhorar sintomas, retardar ou atrasar a progressão da doença, ou prevenir a doença, etc. Numa forma de realização preferida,

a "quantidade eficaz" refere-se à quantidade que inibe ou reduz a expressão ou a actividade de MMP-2, e/ou MMP-8, e/ou MMP-9, e/ou MMP-12, e/ou MMP-13.

Como é aqui utilizado, o termo "sujeito" refere-se a um animal. Preferencialmente, o animal é um mamífero. Um sujeito também se refere por exemplo, a primatas (e.g., seres humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, murganhos, peixes, pássaros e outros semelhantes. Numa forma de realização preferida, o sujeito é um ser humano.

Como é aqui utilizado, o termo "um distúrbio" ou "uma doença" refere-se a qualquer disfunção ou anormalidade de função; um estado físico ou mental mórbido. Ver Dorland's Ilustred Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27^a ed. 1988).

Como é aqui utilizado, o termo "inibição" ou "inibir" refere-se à redução ou supressão de uma dada condição, sintoma, ou doença, ou uma diminuição significativa da actividade de base de uma actividade ou processo biológico. Preferencialmente, a condição está associada com ou mediada por MMP-2, e/ou MMP-8, e/ou MMP-9, e/ou MMP-12, e/ou MMP-13.

Como é aqui utilizado, o termo "tratar" ou "tratamento" de qualquer doença ou distúrbio refere-se a uma forma de realização, para melhorar a doença ou

distúrbio (*i.e.*, interromper ou reduzir o desenvolvimento da doença ou pelo menos um dos seus sintomas clínicos). Numa outra forma de realização "tratar" ou "tratamento" refere-se a melhorar pelo menos um parâmetro físico, que pode não ser perceptível pelo paciente. Em ainda outra forma de realização, "tratar" ou "tratamento" refere-se a modular a doença ou o distúrbio, quer fisicamente, (*e.g.*, estabilização de um sintoma perceptível), fisiologicamente, (*e.g.*, estabilização de um parâmetro físico), ou ambos. Ainda noutra forma de realização, "tratar" ou "tratamento" refere-se a prevenir ou atrasar o aparecimento ou o desenvolvimento ou a progressão da doença ou distúrbio.

Como é aqui utilizado, o termo "um," "uma," "o" e termos semelhantes utilizados no contexto da presente invenção (especialmente no contexto das reivindicações) devem ser interpretados como cobrindo ambos o singular e o plural a menos que seja aqui indicado de outro modo ou claramente contradito pelo contexto. Pretende-se que a apresentação aqui de gamas de valores destina-se apenas a servir como um método abreviado de referir individualmente cada valor separado que caia dentro da gama. A menos que seja aqui indicado de outro modo, cada valor individual é incorporado na especificação como se fosse aqui descrito individualmente. Todos os métodos aqui descritos podem ser levados a cabo em qualquer ordem adequada a menos que seja aqui indicado de outro modo ou que seja claramente contradito pelo contexto. A utilização de qualquer e todos os exemplos, ou exemplos de linguagem (*e.g.* "tal como")

aqui fornecidos pretende-se que seja meramente para iluminar melhor a invenção e não coloca uma limitação no objectivo da invenção de outro modo reivindicada. Nenhuma linguagem na especificação deve ser entendida como indicando qualquer elemento não reivindicado essencial para a prática da invenção.

Qualquer átomo de carbono assimétrico nos compostos da presente invenção podem estar presentes na configuração (R)-, (S)- ou (R,S)-, preferencialmente na configuração (R)- ou (S)-. Substituintes em átomos com ligações insaturadas podem, se possível, estar presentes na forma cis- (Z)- ou trans (E)-. Assim, os compostos da presente invenção podem estar na forma de um dos possíveis isómeros ou suas misturas, por exemplo, como isómeros geométricos substancialmente puros (*cis* ou *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos ou suas misturas.

Qualquer mistura resultante de isómeros pode ser separada com base nas diferenças físico-químicas dos constituintes, nos isómeros geométricos ou ópticos, diastereómeros, racematos puros, por exemplo, por cromatografia sobre sílica gel e/ou cristalização fraccionada.

Quaisquer racematos dos produtos finais ou intermediários resultantes podem ser resolvidos nos antípodas ópticos por métodos conhecidos, e.g., por separação dos seus sais diastereoméricos, obtidos com um

ácido ou base opticamente activo, e libertando o composto ácido ou básico opticamente activo.

A invenção inclui compostos de fórmula (I) farmacologicamente aceitáveis marcados isotopicamente em que um ou mais átomos são substituídos por átomos tendo o mesmo número atómico, mas uma massa atómica ou número de massa diferentes a partir da massa atómica ou número de massa usualmente encontrados na natureza.

Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogénio, tal como ^2H e ^3H , carbono, tal como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , iodo, tal como ^{123}I e ^{125}I , azoto, tal como ^{13}N e ^{15}N , oxigénio, tal como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , e enxofre, tal como ^{35}S . Alguns compostos de fórmula (I) marcados isotopicamente, por exemplo, os que incorporam um isótopo radioactivo, são úteis em fármaco e/ou em estudos de distribuição de substrato em tecido. Os isótopos radioactivos ^3H e ^{14}C são particularmente úteis para este propósito devido à facilidade de incorporação e meios de detecção rápidos. A substituição com isótopos emissores de positrões, tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , pode ser útil em estudos de Topografia por Emissão de Positrão (PET) para examinar a ocupação do receptor de substrato. Os compostos de fórmula (I) marcados isotopicamente podem geralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecido de um perito na técnica ou por processos análogos aos aqui descritos utilizando um

reagente marcado isotopicamente apropriado em lugar do reagente utilizado previamente não marcado.

Finalmente, compostos da presente invenção são quer obtidos na livre forma, ou como um seu sal.

Quando está presente um grupo básico nos compostos da presente invenção, os compostos podem ser convertidos em sais de adição ácida, em particular, sais de adição ácida com a fracção imidazolilo da estrutura, preferencialmente sais destes farmacologicamente aceitáveis. Estes são formados, com ácidos inorgânicos ou ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos adequados incluem mas não estão limitados a, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, um ácido fosfórico ou halídrico. Ácidos orgânicos adequados incluem mas não estão limitados a, ácidos carboxílicos, tal como ácidos (C₁-C₄)-alcanocarboxílicos que, por exemplo, são não substituído ou substituído por halogéneo, e.g., ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, e.g., ácidos oxálico, succínico, maleico ou fumárico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, e.g., ácido glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tal como amino ácidos, e.g., ácido aspártico ou glutâmico, ácidos orgânico sulfónicos, tal como ácidos (C₁-C₄)-alquilsulfónicos, e.g., ácido metanossulfónico; ou ácidos arilsulfónico que são não substituídos ou substituídos, e.g., por halogéneo. Preferidos são sais formados com ácido clorídrico, ácido metanossulfónico e ácido maleico.

Quando está presente um grupo ácido nos compostos da presente invenção, os compostos podem ser convertidos em sais com bases farmacologicamente aceitáveis. Tais sais incluem sais de metais alcalinos, tal como sais de sódio, lítio e potássio; sais de metais alcalinos terrosos, tal como sais de cálcio e magnésio; sais de amónio com bases orgânicas, *e.g.*, sais de trimetilamina, sais de dietilamina, sais de *tris*-(hidroximetil)metilamina, sais de diciclo-hexilamina e sais de *N*-metil-*D*-glucamina; sais com aminoácidos tal como arginina, lisina e outros semelhantes. Sais podem ser formados utilizando métodos convencionais, vantajosamente na presença de um solvente éter ou alcoólico, tal como um inferior alcanol. A partir das soluções anteriores, os sais podem ser precipitados com éteres, *e.g.*, éter dietílico. Os sais resultantes podem ser convertidos nos compostos livres por tratamento com ácidos. Estes ou outros sais podem também ser utilizados para purificação dos compostos obtidos.

Quando ambos um grupo básico e um grupo ácido estão presentes na mesma molécula, os compostos da presente invenção podem também formar sais internos.

Um pró-fármaco é um composto activo ou inactivo que é quimicamente modificado através de uma acção fisiológica *in vivo*, tal como hidrólise, metabolismo e outros semelhantes, num composto desta invenção a seguir à administração do pró-fármaco a um sujeito. A adequabilidade e técnicas envolvidas na preparação e utilização de pró-

fármacos são bem conhecidas pelos peritos na técnica. Pró-fármacos podem ser conceptualmente divididos em duas categorias não exclusivas, pró-fármacos bioprecursores e pró-fármacos veículos. Ver *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Geralmente, os pró-fármacos bioprecursores são compostos inactivo ou têm baixa actividade em comparação com o correspondente composto fármaco activo, que contem um ou mais grupos protectores e são convertidos numa forma activa por metabolismo ou solvólise. Ambas as formas activas de fármaco e quaisquer produtos metabólicos libertados devem ter uma toxicidade aceitável baixa. Habitualmente, a formação do composto fármaco activo envolve um processo ou reacção metabólica que é uma dos tipos que seguem:

1. Reacções de oxidação, tal como oxidação de álcool, carbonilo, e funções ácido, hidroxidação de carbonos alifáticos, hidroxidação de átomos de carbono alicíclicos, oxidação átomos de carbono aromáticos, oxidação de ligações duplas carbono-carbono, oxidação de grupos funcionais contendo azoto, oxidação de silício, fósforo, arsénico, e enxofre, N-desalquilação oxidativa, O- e S-desalquilação oxidativa, desaminação oxidativa, assim como outras reacções oxidativas.

2. Reacções de redução, tal como redução de grupos carbonilo, redução de grupos álcool e ligações duplas carbono-carbono, redução de grupos funcionais contendo azoto, e outras reacções de redução.

3. Reacções sem alteração do estado de oxidação, tal como hidrólise de ésteres e éteres, clivagem hidrolítica de ligações simples carbono-azoto, clivagem hidrolítica de heterociclos não aromático, hidratação e desidratação em ligações múltiplas, novas ligações atómicas resultantes de reacções de desidratação, desalogenação hidrolítica, remoção de uma molécula de haleto de hidrogénio, e outras reacções semelhantes.

Pró-fármacos veículos são compostos fármacos que contêm uma fracção de transporte, *e.g.*, que melhora absorção e/ou libertação localizada no(s) sítio(s) de acção. Desejavelmente, para um pró-fármaco veículo, a ligação entre a fracção fármaco e a fracção transporte é uma covalente ligação, o pró-fármaco é inactivo ou menos activo que o composto fármaco, e qualquer fracção transporte libertada é aceitavelmente não tóxica. Para pró-fármacos em que se pretende que a fracção transporte aumente a absorção, habitualmente a libertação da fracção transporte deve ser rápida. Noutros casos, é desejável a utilização da fracção que fornece uma libertação lenta, *e.g.*, alguns polímeros ou outras fracções, tal como ciclodextrinas. Ver, Cheng *et al.*, US20040077595, pedido de publicação Ser. No. 10/656.838. Estes veículos pró-fármacos são muitas vezes vantajosos para administração oral de fármacos. Pró-fármacos veículos podem, por exemplo, ser utilizados para melhorar uma ou mais das propriedades que se seguem: aumento da lipofilicidade, aumento da duração

dos efeitos farmacológicos, aumentado da especificidade do sítio, diminuição da toxicidade e reacções adversas, e/ou melhoria na formulação do fármaco (e.g., estabilidade, solubilidade em água, supressão de um organoléptico não desejado ou propriedades físico-químicas). Por exemplo, a lipofilicidade pode ser aumentada por esterificação de grupos hidroxilo com ácidos carboxílicos lipofílicos, ou de grupos ácidos carboxílicos com álcoois, e.g., álcoois alifáticos. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32, Ed. Werrriuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001.

Exemplos de pró-fármacos são, e.g., ésteres de ácidos carboxílicos livre e derivados S-acilo e O-acilo de tióis, álcoois ou fenóis, em que acilo tem o significado como aqui definido. Preferidos são derivados de éster farmacologicamente aceitáveis convertidos por solvólise sob condições fisiológicas no ácido carboxílico parente, e.g., ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alcenilo inferior, ésteres de benzilo, ésteres de alquilo inferior mono- ou di-substituído, tal como ésteres de ω -(amino, mono- ou di-alquil inferior-amino, carboxi, alcoxi inferior-carbonil)-alquilo inferior, os ésteres de α -(alcanoil inferior-oxi, alcoxi inferior-carbonil ou di-alquil inferior-aminocarbonil)-alquilo inferior, tal como o éster de pivaloiloximetilo e outros semelhantes convencionalmente utilizados na técnica. Para além disso, aminas têm sido mascaradas como derivados de arilcarboniloximetilo substituído que são clivados por

esterases *in vivo* libertando o fármaco livre e formaldeído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Ainda, fármacos contendo um grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol e outros semelhantes, têm sido mascarados como grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Grupos hidroxí têm sido mascarados como ésteres e éteres. EP 039.051 (Sloan and Little) revela pró-fármacos de ácido hidroxâmico com base de Mannich, a sua preparação e utilização.

Para além disso, os compostos da presente invenção, incluindo os seus sais, podem também ser obtidos na forma dos seus hidratos, ou incluem outros solventes utilizados para a sua cristalização.

Os compostos da presente invenção têm propriedades farmacológicas importantes, estes são úteis como inibidores de metaloproteases de matriz tal como metaloprotease de matriz 2 (MMP-2), metaloprotease de matriz 8 (MMP-8), metaloprotease de matriz 9 (MMP-9), metaloprotease de matriz 12 (MMP-12) e metaloprotease de matriz 13 (MMP-13). As MMP-2 e MMP-9 são gelatinases envolvidas na remodelação de tecido e ambas têm estado implicadas em auxiliar o processo de metástases tumorais. Como tal, a inibição selectiva destas gelatinases proteases podem ser úteis no tratamento de tumores metastáticos. A MMP-8, também conhecida como colagenase-2 ou colagenase de neutrófilos, está também envolvida na remodelação de tecido. A inibição de MMP-8 é útil para a prevenção, atraso

da progressão, ou tratamento de doenças tal como doenças fibróticas dos pulmões, doenças degradativas tal como enfisema pulmonar, e osteoartrite, etc.. MMP-12, também conhecida como elastase de macrófago ou metaloelastase, é capaz de degradar componentes da matriz extracelular tal como elastina e está envolvida em processos de remodelação de tecido. MMP-12 tem sido indicada como sendo a proteína chave na patogénese da invasividade tumoral, artrite, aterosclerose, Síndrome de Alport, e doença obstrutiva pulmonar crónica (DPOC). MMP-13, também conhecida como collagenase 3, tem sido indicada na (1) degradação da matriz extracelular e na interacção célula-matriz associada com metástases especialmente como observado em lesões de cancro de mama invasivo e no crescimento epitelial maligno na carcinogénese dérmica; e (2) durante ossificação primária e remodelação esquelética (M. Stahle-Backdahl *et al.*, (1997) *Lab. Invest.* 76(5):717-728; N. Johansson *et al.*, (1997) *Dev. Dyn.* 208(3):387-397), em doenças destrutivas das articulações tal como artrite reumatóide e osteoartrite (D. Wernicke *et al.*, (1996) *J. Rheumatol.* 23:590-595; P. G. Mitchell *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest* 97(3):761-768; O. Lindy *et al.*, (1997) *Artrite Rheum.* 40(8:1391- 1399)); e a afrouxamento asséptica de prótese da anca (S. Imai *et al.*, (1998) *J. Bum Joint Surg. Br.* 80(4):701- 710). A MMP13 também tem sido implicada na periodontite crónica no adulto uma vez que tem sido localizada no epitélio da mucosa com inflamação crónica em tecido gengival de ser humano (V. J. Uitto *et al.*, (1998) *Am. J. Pathol.* 152(6):1489-1499) e na remodelação da matriz de colagénio em feridas crónicas (M.

Vaalamo *et al.*, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1): 96-101).

Consequentemente, os compostos da presente invenção são também úteis para o tratamento de um distúrbio ou uma doença mediada por MMP-2, e/ou MMP-8, e/ou MMP-9, e/ou MMP-12, e/ou MMP-13, em particular, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de pelo menos um distúrbio ou doença seleccionados de Síndrome de Alport, asma, rinite, doenças pulmonares obstrutivas crónicas (DPOC), artrite (tal como artrite reumatóide e osteoartrite), aterosclerose e restenose, invasão cancerígena e metástases, doenças envolvendo a destruição de tecido, afrouxamento da prótese da anca, doença periodontal, doença fibrótica, infarto e doença cardíaca, fibrose de fígado e renal, endometriose, doenças relacionadas com o enfraquecimento da matriz extracelular, insuficiência cardíaca, aneurisma da aorta, doenças relacionada com o SNC tal como de Alzheimer e Esclerose Múltipla (MS), distúrbios hematológicos.

Adicionalmente, a presente invenção fornece:

- um composto da presente invenção para ser utilizado como um medicamento;

- a utilização de um composto da presente invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o atraso da progressão e/ou o tratamento de um distúrbio ou doença

mediada por MMP-2, e/ou MMP-8, e/ou MMP-9, e/ou MMP-12, e/ou MMP-13;

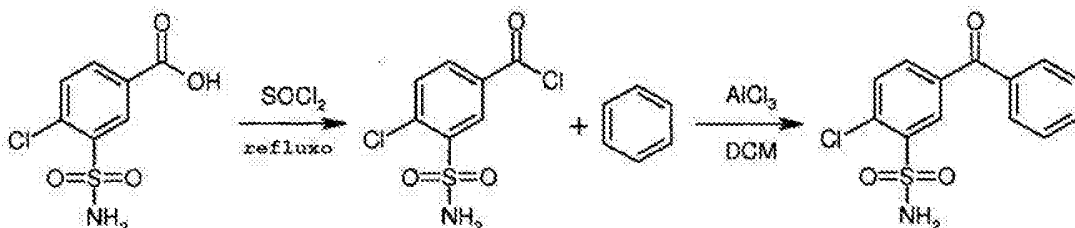
- a utilização de um composto da presente invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o atraso da progressão e/ou o tratamento de um distúrbio ou doença mediada por MMP-2, e/ou MMP-8, e/ou MMP-9, e/ou MMP-12, e/ou MMP-13;

- a utilização de um composto da presente invenção para a preparação de uma composição farmacêutica para o atraso da progressão e/ou o tratamento de um distúrbio ou doença seleccionados de Síndrome de Alport, asma, rinite, doenças pulmonares obstrutivas crónicas (DPOC), artrite (tal como artrite reumatóide e osteoartrite), aterosclerose e restenose, invasão cancerígena e metástases, doenças envolvendo a destruição de tecido, afrouxamento da prótese da anca, doença periodontal, doença fibrótica, infarto e doença cardíaca, fibrose do fígado e renal, endometriose, doenças relacionadas com o enfraquecimento da matriz extracelular, insuficiência cardíaca, aneurisma da aorta, relacionada doenças com o SNC tal como Doença de Alzheimer e Esclerose Múltipla (MS), distúrbios hematológicos.

Os compostos de fórmula (II) e (III) podem ser preparados por qualquer um dos quatro procedimentos gerais de síntese de cetonas descritos na secção que se segue.

O primeiro método (método A) é a construção de

uma cetona por acilação de Friedel Crafts, como no exemplo que se segue:



Procedimento típico para a síntese de cloretos de benzoílo

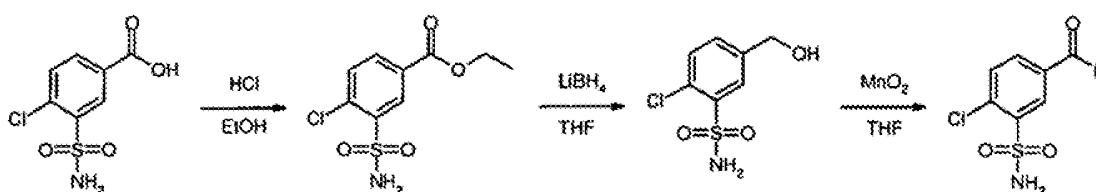
Cloreto de 4-cloro-3-sulfamoil-benzoílo

Uma mistura de ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzóico (50 g, 212 mmol) e cloreto de tionilo (31 mL, 424 mmol) é aquecida ao refluxo durante 5 h em seguida deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente. A esta mistura é adicionado hexano e o sólido resultante é filtrado, lavado com hexano e seco *in vacuo* para dar 52,3 g (97%) do composto em epígrafe como um esbranquiçado sólido.

Procedimento típico para a formação de cetonas por acilação de Friedel Crafts.

A cetona necessária pode ser formada por mistura de agentes de acoplamento em cloreto de metileno (diclorometano) ou 1,2-dicloroetano e introduzindo um ácido de Lewis (cloreto de alumínio, MeAlCl_2 ou Me_2AlCl) para promover a formação do ião acilo que sofre a acilação de Friedel Crafts.

O segundo método (método B) envolve a adição de um reagente organometálico a um aldeído e subsequente oxidação do álcool resultante a cetona. Habitualmente, o aldeído necessário (2-cloro-5-formil-benzenossulfonamida), é sintetizado como se mostra abaixo.



Procedimento geral para a síntese de 2-cloro-5-formil-benzenossulfonamida éster etílico de ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzóico

A uma suspensão de ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzóico (50 g, 212 mmol) em 500 mL de etanol faz-se borbulhar HCl gasoso durante 10 minutos. A suspensão resultante é em seguida aquecida ao refluxo durante 16 h, arrefecida e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante é recristalizado de isopropanol para dar 55,9 g (99%) do composto em epígrafe como um sólido esbranquiado.

2-Cloro-5-hidroximetil-benzenossulfonamida

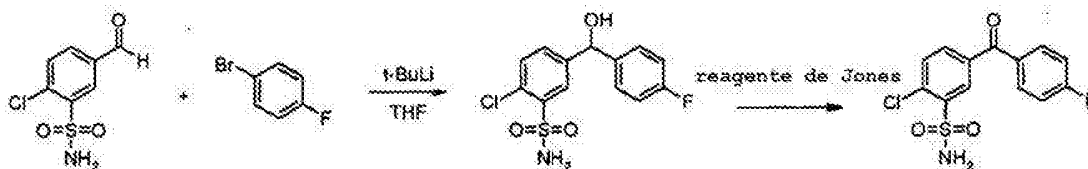
A uma solução de éster etílico do ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzóico (46,95 g, 166 mmol) em 500 mL de tetra-hidrofurano seco é adicionada gota a gota, com agitação, 199 mL de uma solução 2 M de borohidreto de lítio em tetra-hidrofurano. A mistura é agitada e refluxada

durante 5 h, em seguida é deixada à temperatura ambiente durante 18 h, e é em seguida cuidadosamente diluída com 400 mL de água. A mistura é arrefecida a 4 °C durante 24 horas e filtrada para dar 32,7 g (82%) do composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado.

2-Cloro-5-formil-benzenossulfonamida

A uma solução bem agitada de 2-cloro-5-hidroxi-metil-benzenossulfonamida (31,6 g, 143 mmol) em 300 mL de tetra-hidrofurano adiciona-se 62,0 g (713 mmol) de MnO₂. A solução resultante é aquecida ao refluxo durante 16 h, filtrada através de Celite e em seguida através de um filtro de Teflon de 0,4 µm e o filtrado é concentrado *in vacuo* para remover o tetra-hidrofurano. Por trituração com hexanos obtém-se 25 g (80%) do composto em epígrafe como um sólido cinzento.

2-Cloro-5-(4-fluoro-benzoil)-benzenossulfonamida



2-Cloro-5-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-benzenossulfonamida

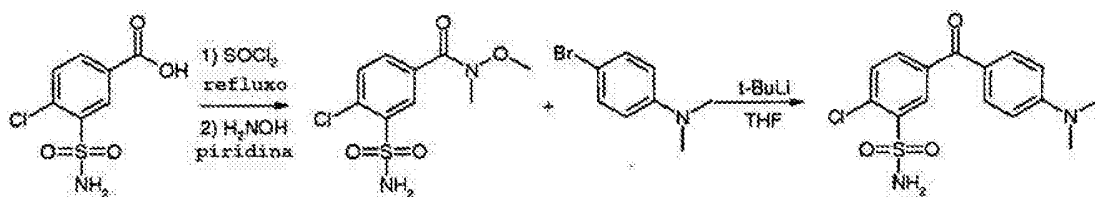
Uma solução de 590 mg de 1-bromofluorobenzeno (1,11 mmol, 3 equivalente) em 10 mL de tetra-hidrofurano

anidro é agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ enquanto é adicionado gota a gota 3,9 mL de *terc*-butil-lítio (em ciclo-hexano 1,7 M, 6,66 mmol, 6 equivalente). A mistura reaccional é agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h, em seguida é transferida para uma solução previamente preparada de 243 mg de 2cloro-5-formil-benzenossulfonamida (1,11 mmol, 1 equivalente) e 0,65 mL de *terc*-butil-lítio (1,7 M em ciclo-hexano, 1 equivalente) em 10 mL de tetra-hidrofurano anidro. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e em agitação à temperatura ambiente durante 18 h. A reacção é parada com HCl 0,1 N e em seguida é extraída várias vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são secos sobre sulfato de sódio, e concentrados *in vacuo* para dar 65 mg do composto em epígrafe que continua sem mais purificação.

2-Cloro-5-(4-fluoro-benzoil)-benzenossulfonamida

Uma solução de 65 mg de 2-cloro-5-((4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil)-benzenossulfonamida em 1 mL de acetona é agitada à temperatura ambiente enquanto são adicionados 0,2 mL de reagente de Jones 3 M. A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos em seguida é diluída com acetato de etilo, filtrada através de celite, o filtrado é concentrada *in vacuo*. O produto bruto é purificado por cromatografia sobre gel sílica para dar 48 mg do composto em epígrafe como uma espuma branca. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 5,15 (br, 2H), 7,12-7,30 (m, 3H), 7,70 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1 H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,90-8,0 (dd, 1 H), 8,5 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1 H). MS (m/z): 312 (M-1).

No terceiro método (método C), a síntese da cetona é levada a cabo utilizando como agente de acoplamento electrófilo uma amida de Weinreb em vez do aldeído.



Procedimento típico para a formação do agente de acoplamento de Weinreb: Preparação de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoil-benzamida

Ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzóico (5 g) é tratada com 20,5 mL de tionilo cloreto de e aquecida a refluxo por 5,5 h. O cloreto de tionilo é removido e o resíduo é seco a 50 °C *in vacuo* para dar 5,6 g de cloreto de 4-cloro-3-sulfamoil-benzoílo como um pó ligeiramente acastanhado. Este material é retomado em 28 mL de cloreto de metileno e tratado a 0 °C com 2,64 g de cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina seguido por 10,9 mL de piridina e é deixado em agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reaccional é tratada a 0 °C com 19 mL de HCl aquoso 3 N e é extraída com acetato de etilo. Os orgânicos são combinados, lavados com bicarbonato de sódio aquoso saturado, HCl aquoso 0,1 N e uma solução saturada de cloreto de sódio, são secos sobre sulfato de magnésio e concentrados *in vacuo*. Os cristais resultantes são

filtrados através de uma pequena camada de sílica gel (1:2 hexanos/acetato de etilo) para dar o composto em epígrafe como um pó branco. MS (m/z): (M-1) 277; Rf 0,36 (1:2 hexanos/acetato de etilo).

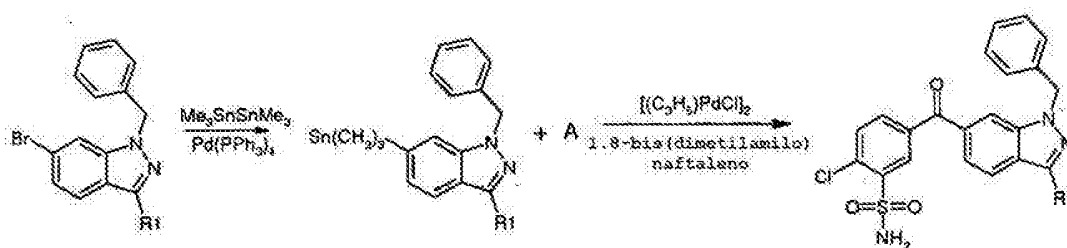
Procedimento típico para a formação de cetonas utilizando o método C:

2-Cloro-5-(4-dimetilamino-benzoil)-benzenossulfonamida

Uma solução de 1,07 g de N,N-dimetil-4-bromoamina (5,39 mmol, 3 equivalente) em 30 mL de tetra-hidrofurano anidro é agitada a -78 °C enquanto se adiciona 6,34 mL de *terc*-butil-lítio (1,7 M em pentano, 10,78 mmol, 6 equivalente). A mistura reaccional é agitada à -78 °C durante 10 minutos, em seguida 430 mg de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoil-benzamida (1,54 mmol, 1 equivalente) em 10 mL de tetra-hidrofurano anidro é adicionada. A reacção é agitada a -78 °C durante 20 minutos, em seguida é aquecida à temperatura ambiente e em agitação à temperatura ambiente durante 18 h. A reacção é parada com água e é extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são lavados com uma solução saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de sódio, e concentrados *in vacuo*. Após purificação por cromatografia *flash*, são obtidos 300 mg de produto como um sólido (rendimento, 57%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,10 (s, 6H), 5,17 (s, 2H), 6,68 (d, 2H, J= 12 Hz), 7,64 (d, 1 H, J= 8 Hz), 7,74 (d, 2H, J= 8 Hz), 7,86 (d, 1 H, J= 2 Hz), 8,41 (s, 1 H). MS (m/z): 339 (M+1).

No quarto método (método D), a síntese de cetona é levada a cabo utilizando acoplamento cruzado com paládio de um composto organo-estano com um cloreto de ácido.

Procedimento típico para acoplamento cruzado com paládio, síntese de derivados de indazole



O composto bromo-indazole (1,0 equivalente) e hexametilditina (1,25 equivalente) são dissolvidos em tolueno desoxigenado sob uma atmosfera de azoto. É adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,07 equivalente), e a mistura é aquecida ao refluxo até a análise de LC-MS mostrar o completo desaparecimento do brometo. A mistura reaccional é fraccionada entre tampão de pH 7 e acetato de etilo, e os orgânicos combinados são secos sobre sulfato de sódio, e concentrados para dar arilestanano bruto que é utilizado sem purificação adicional. O arilestanano (1,0 equivalente) e 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (0,5 equivalente) dissolvido em tetra-hidrofurano é tratado com cloreto de benzoílo (1,0 equivalente). Após alguns minutos, é adicionado dímero de cloreto de alilpaládio (0,05 equivalente), a mistura reaccional é

agitada durante 5 min à temperatura ambiente e em seguida refluxada durante 2-18 h. Após arrefecer até à temperatura ambiente, a reacção é diluída com diclorometano, lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, e cloreto de sódio aquoso saturado. Secagem com sulfato de sódio, filtração, e concentração dá o produto bruto, que é purificado por cromatografia *flash* para dar um sólido bege.

Um perito na técnica irá apreciar que as modificações destes esquemas gerais de síntese de cetona são possíveis sem nos afastarmos do objectivo da invenção. É também óbvio para os peritos na técnica que outros métodos de síntese de cetona estão disponíveis e estes quatro métodos são unicamente uma amostra de estratégias para a preparação de cetona.

Nos compostos de partida e intermediários que são convertidos nos compostos da presente invenção do modo aqui descrito, os grupos funcionais presentes, tal como grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, são opcionalmente protegidos por grupos protectores convencionais que são comuns em química orgânica preparativa. Grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos são aqueles que podem ser convertidos sob condições suaves em grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo livres sem que a estrutura molecular seja destruída ou que tenham lugar outras reacções secundárias não desejáveis.

O objectivo da introdução de grupos protectores é

a protecção dos grupos funcionais de reacções não desejáveis com componentes da reacção sob as condições utilizadas para levar a cabo uma transformação química desejada. A necessidade e escolha de grupos protectores para uma reacção particular é conhecida dos peritos na técnica e depende da natureza do grupo funcional a ser protegido (grupo hidroxilo, grupo amino, carboxi, etc.), da estrutura e estabilidade da molécula da qual o substituinte é uma parte e das condições da reacção.

Grupos protectores bem conhecido que preenchem essas condições e em que a sua introdução e remoção são descritos, *e.g.*, em McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); e Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

As reacções acima mencionadas são levadas a cabo de acordo com métodos padrão, na presença ou ausência de um diluente, preferencialmente, estes são inertes nos reagentes e solventes deste, de catalisadores, de condensados ou de outros agentes, respectivamente e/ou atmosferas inerte, a baixa temperaturas, ambiente temperatura ou temperaturas elevadas, preferencialmente no ou perto do ponto de ebulição dos solventes utilizados, e à pressão atmosférica ou acima da atmosférica. Os solventes, catalisadores e condições da reacção preferidos são estabelecidos nos exemplos ilustrativos apensos.

A invenção inclui ainda qualquer variante dos presentes processos, em que um produto intermediário obtido em qualquer estágio é utilizado como material de partida e os restantes passos são levados a cabo, ou nos quais os materiais de partida são formados *in situ* nas condições reaccionais, ou em que os componentes da reacção são utilizados na forma dos sais ou antípodas opticamente puros.

Os compostos e intermediários da invenção podem também ser convertidos uns nos outros de acordo com métodos geralmente conhecido *per se*.

Num outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitáveis. A composição farmacêutica pode ser formulada para vias de administração particulares tal como administração oral, administração parentérica, e administração rectal, etc. Para além disso, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada numa forma sólida incluindo cápsulas, comprimidos, pílulas, grânulos, pós ou supositórios, ou numa forma líquida incluindo soluções, suspensões ou emulsões. As composições farmacêuticas podem ser sujeitas a operações farmacêuticas convencionais tal como esterilização e/ou podem conter diluentes inertes convencionais, agentes lubrificantes, ou agentes de tamponamento, assim como adjuvantes, tal como conservantes, estabilizantes, agentes molhantes, emulsionantes e tampões etc.

Preferencialmente, as composições farmacêuticas são comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente activo em conjunto com

a) diluentes, e.g., lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;

b) lubrificantes, e.g., sílica, talco, ácido esteárico, os seus sais de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também

c) ligantes, e.g., silicato de magnésio alumínio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilato de celulose, carboximetilato de celulose e sódio e/ou polivinilpirrolidona; se desejado

d) desintegrantes, e.g., amidos, agar, ácido algínico ou os seus sais de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou

e) absorventes, corantes, aromatizantes e adoçantes.

Os comprimidos podem ser ou revestidos com um filme ou revestidos entericamente de acordo com métodos conhecido na técnica.

Composições adequadas para administração oral incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção na

forma de comprimidos, pastilhas, suspensões aquosas ou em óleo, pós ou grânulos dispersíveis, emulsão, cápsulas duras ou macias, ou xaropes ou elixires. Composições destinadas a utilização oral são preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para o fabrico de composição farmacêuticas e estas composições podem conter um ou mais agentes seleccionados do grupo constituído por agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservante de modo a fornecer preparações farmacêuticamente elegantes e de sabor agradável. Os comprimidos contêm o ingrediente activo em mistura com excipientes não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis que são adequados para o fabrico de comprimidos. Estes excipientes são, por exemplo, diluentes inertes, tal como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico; agentes ligantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos são não revestidos ou revestidos por técnicas conhecidas para atrasar a desintegração e a absorção no tracto gastrointestinal e assim fornecer uma acção sustentada ao longo da período mais prolongado. Por exemplo, um material de retardamento no tempo tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo podem ser utilizados. Formulações para utilização oral podem estar presentes como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente activo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo,

carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou como cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente activo é misturado com água ou um meio de óleo, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

Composições injectáveis são preferencialmente soluções ou suspensões aquosas isotónicas, e supositórios são vantajosamente preparados a partir de emulsões ou suspensões gordas. As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tal como conservantes, estabilizantes, agentes molhantes ou emulsionantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Para além disso, podem também conter outras substâncias terapêuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, respectivamente, e podem conter cerca de 0,1-75%, preferencialmente cerca de 1-50%, do ingrediente activo.

Composições adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção com veículo. Veículos vantajosos incluem solventes absorvíveis farmacologicamente aceitáveis para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, dispositivos transdérmicos estão na forma de uma ligadura compreendendo um membro de apoio, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira para controlar a velocidade de distribuição do composto na pele do hospedeiro a uma velocidade controlada

e predeterminada ao longo de um período de tempo prolongado, e meios para segurar o dispositivo à pele.

Composições adequadas para aplicação tópica, *e.g.*, na pele e olhos, incluem soluções aquosas, suspensões, unguentos, cremes, géis ou formulações em spray, por exemplo, para libertação por aerossol ou outros semelhantes. Estes sistemas de libertação tópica são em particular adequados para aplicação dérmica, *e.g.*, para o tratamento de cancro da pele, *e.g.*, para utilização profiláctica em cremes solares, loções, sprays e outros semelhantes. Estes são, portanto, particularmente adequados para utilização tópica, incluindo cosméticos, em formulações bem conhecidas na técnica. Estes podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes de melhoramento de tonicidade, tampões e conservantes.

A presente invenção fornece ainda composições farmacêuticas anidras e formas de dosagem que compreendem os compostos da presente invenção como ingredientes activos, uma vez que a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (*e.g.*, 5%) é amplamente aceite nas técnicas farmacêutica como um meio de simular a armazenagem a longo prazo de modo a determinar características tais como o tempo de vida em armazenamento ou a estabilidade das formulações ao longo do tempo. Ver, *e.g.*, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2^a. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80. Com efeito, a água e o calor aceleram a decomposição de

alguns compostos. Assim, o efeito da água numa formulação pode ter grande significado uma vez que o contacto com vapor de água e/ou a humidade são normalmente encontradas durante o fabrico, manuseamento, embalagem, armazenagem, expedição e utilização das formulações.

As composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras da invenção podem ser preparadas utilizando ingredientes anidros ou com pouca humidade e condições de pouca quantidade de vapor de água ou pouca humidade. As composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem lactose e pelo menos um ingrediente activo que compreende uma amina primária ou secundária são preferencialmente anidras se é esperado um contacto substancial com vapor de água e/ou humidade durante o fabrico, embalagem e/ou armazenamento.

Uma composição farmacêutica anidra deve ser preparada e armazenada de modo a que a sua natureza anidra seja mantida. Assim, as composições anidras são preferivelmente embaladas utilizando materiais conhecidos por prevenir a exposição à água que possam ser incluídos em kits de formulação adequados. Exemplos de embalagens adequadas incluem, mas não estão limitados a, folhas hermeticamente seladas, plásticos, recipientes de doses unitárias (e. g., pequenos frascos), embalagens *blisters*, e embalagens de fitas contentoras.

A invenção fornece ainda composições farmacêu-

ticas e formas de dosagem que compreendem um ou mais agentes que reduzem a taxa à qual o composto da presente invenção como um ingrediente activo se irá decompor. Tais agentes, que são aqui referidos como "estabilizantes", incluem, mas não estão limitados a, antioxidantes tal como ácido ascórbico, tampões de pH ou tampões de sal, etc.

As composições farmacêuticas contêm uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, como definido acima, quer sozinho quer em combinação com um outro agente terapêutico, e.g., cada um numa dose terapêutica eficaz como descrito na técnica. Numa forma de realização, esses agentes terapêuticos incluem, por exemplo, 1) antagonistas do receptor de AT1 seleccionados do grupo constituído por abitesartan, benzilosartan, candesartan, elisartan, embusartan, enoltasosartan, eprosartan, fonsartan, forasartan, glicilosartan, irbesartan, isoteolina, losartan, milfasartan, olmesartan, opomisartan, prazosartan, ripisartan, saprisartan, saralasin, sarmesina, tasosartan, telmisartan, valsartan, zolasartan; Kissei KRH-94, Lusofarmaco LR-B/057, Lusofarmaco LR-B/081, Lusofarmaco LR B/087, Searle SC-52458, Sankyo CS-866, Takeda TAK-536, Uriach UR-7247, A-81282, A-81988, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, C1- 996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, GA-0056, E-4177, EMD-66397, EMD-73495, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, KR1-1177, KT3-671, KW-3433, L-158809, L-

158978, L-159282, L-159689, L-159874, L-161177, L-162154, L-162234, L-162441, L-163007, L-163017, LY-235656, LY-285434, LY-301875, LY-302289, LY-315995, ME-3221, PD-123177, PD-123319, PD-150304, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, S-8307, S-8308, SL-91,0102, U-96849, U-97018, UP-269-6, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492,2K, WK-1360, X-6803, XH-148, XR-510, YM-358, YM-31472, ZD-6888, ZD-7155 e ZD-8731 que são todo conhecidos *per se*, ou quaisquer dos seus sais, solvatos, ou ésteres fisiologicamente compatíveis; 2) antagonistas de adrenoreceptores alfa não selectivos, e.g. tolazolina ou fenoxibenzamina; 3) antagonistas de adrenoreceptores alfa selectivos, e.g. doxazosina, prazosina, terazosina ou urapidil; antagonistas de adrenoreceptores beta, e.g. acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol; 4) mistura de antagonistas de adrenoreceptores alfa e beta, e.g. carvadilol ou labetolol; bloqueadores ganglionares, e.g. reserpina ou guanetidina; 5) agonistas de adrenoreceptor alfa 2 (incluindo agonistas de adrenoreceptores alfa 2 de acção central), e.g. clonidina, guanfacina, guanabenz, metildopa e moxonidina; 6) inibidores de renina, e.g. aliscireno; 7) inibidores de ACE, e.g. benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, quinapril, perindopril, ramipril, espirapril ou trandolapril; 8) antagonistas de receptores de endotelina mistos ou selectivos e.g. atrasentan, bosentano, clazosentan, darusentan,

sitaxsentan, tezosentan, BMS-193884 ou J-104132; vasodilatadores directos, e.g. diazóxido, di-hidralazina, hidralazina ou minoxidil; 9) inibidores duplos da mistura ACE/NEP, e.g. omapatrilato; inibidores de ECE, e.g. FR-901533; PD-069185; CGS-26303; CGS-34043; CGS-35066; CGS-30084; CGS-35066; SM-19712; Ro0677447; 10) inibidores selectivos de NEP; 11) antagonistas de vasopressina; 12) antagonistas do receptor de aldosterona, e.g. eplerenon; 13) inibidores de aldosterona; 14) vacina contra angiotensina; 15) antagonistas do receptor urotensin II; e 16) agentes anti-inflamatórios ou agentes anti-reumáticos.

Noutra forma de realização, estes agentes terapêuticos incluem compostos antiproliferativos. Estes compostos antiproliferativos incluem, mas não estão limitados a inibidores de aromatase; anti-estrogénios; inibidores de topoisomerase I; inibidores de topoisomerase II; compostos activos de microtúbulos; compostos de alquilação; inibidores de histona desacetilase; compostos que induzem processos de diferenciação celular; inibidores de ciclooxigenase; inibidores de MMP; inibidores de mTOR; anti-metabolitos antineoplásicos; composto platino; compostos que se dirigem/diminuem a actividade de uma proteína ou quinase lipídica e outros compostos antiangiogénicos; compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de uma proteína ou fosfatase lipídica; agonistas de gonadorelina; antiandrogénios; inibidores de metionina aminopeptidase; bifosfonatos; modificadores da resposta biológica; anticorpos antiproliferativo; inibidores de

heparanase; inibidores de isoformas oncogénicas Ras; inibidores de telomerase; inibidores de proteasoma; compostos utilizados no tratamento de neoplasias hematológicas; compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de Flt-3; inibidores de Hsp90 tal como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetil-aminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inibidores de proteína feixe de quinesina, tal como SB715992 ou SB743921 de Glaxo-SmithKline, ou pentamidina/cloropromazina de CombinatoRx; inibidores de MEK tal como ARRY142886 de Array Piopharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer e leucovorin.

O termo "inibidor de aromatase" como é aqui utilizado refere-se com um composto que inibe a produção de estrogénio, *i.e.* a conversão de substratos androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. O termo inclui, mas não está limitado aos esteróides, em especial atamestano, exemestano e formestano e, em particular, não esteróides, em especial aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazole, vorozole, fadrozole, anastrozol e letrozole. Exemestano pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca registada AROMASIN. Formestano pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca registada LENTARON. Fadrozole pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca registada AFEMA.

Anastrozol pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca registada ARIMIDAX. Letrozole pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca registada FEMARA ou FEMAR. Aminoglutetimida pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca registada ORIMETEN. Uma combinação da invenção compreende um agente quimioterapêutico que é um inibidor de aromatase é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos para receptores hormonais, *e.g.* cancro da mama.

O termo "antiestrogénio" como como é aqui utilizado refere-se a um composto que antagoniza o efeito dos estrogénios ao nível do receptor de estrogénio. O termo inclui, mas não está limitado a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno e cloridrato de raloxifeno. Tamoxifeno pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca registada NOLVADEX. Cloridrato de raloxifeno pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca registada EVISTA. Fulvestrant pode ser formulado como revelado na US 4.659.516 ou pode ser administrado, *e.g.*, na forma como é comercializado, *e.g.* sob a marca registada FASLODEX. Uma combinação da invenção compreendendo um agente quimioterapêutico que é um antiestrogénio é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos para o receptor de estrogénio, *e.g.* cancro da mama.

O termo "anti-androgénio" como como é aqui

utilizado refere-se a qualquer substância que é capaz de inibir os efeitos biológicos das hormonas androgénicas e inclui, mas não está limitado a, bicalutamida (CASODEX), que pode ser formulada, e.g. como revelado em US 4.636.505.

O termo "agonista de gonadorelina" como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a abarelix, goserelina e acetato de goserelina. Goserelina é revelado em US 41.100.274 e pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada ZOLADEX. Abarelix pode ser formulada, e.g. como revelado em US 5.843.901.

O termo "inibidor de topoisomerase I" como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a topotecan, gimatecan, irinotecano, camptotecina e seus análogos, 9-nitrocampotecina e o conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148 (composto A1 em W099/17804). Irinotecano pode ser administrado, e.g. na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada CAMPTOSAR. Topotecan pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada Hycamtin.

O termo "inibidor de topoisomerase II" como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a antra-ciclinas tal como doxorubicina (incluindo formulação lipossomal, e.g. CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina e nemorubicina, as antraquinonas mitoxantrona e loxantrona, e as podofilotoxinas etoposido e teniposido.

Etoposido pode ser administrado, e.g. na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada ETOPOPHOS. Teniposido pode ser administrado, e.g. na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada VM 26-BRISTOL. Doxorubicina pode ser administrado, e.g. na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada ADRIBLASTIN ou ADRIAMYCIN. Epirubicina pode ser administrado, e.g. na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada FARMORUBICIN. Idarubicina pode ser administrado, e.g. na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada ZAVEDOS. Mitoxantrona pode ser administrado, e.g. na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada NOVANTRON.

O termo "agente activo de microtúbulo" refere-se a compostos estabilizantes de microtúbulo, compostos desestabilizantes de microtúbulo e inibidores de polimerização de microtubulina incluindo, mas não estando limitados a taxanos, e.g. paclitaxel e docetaxelo, alcalóides de vinca, e.g., vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, e vinorelbina, discodermolida, colchicina e epotilona e derivados destas, e.g. epotilona B ou D ou derivados desta. Paclitaxel pode ser administrado e.g. na forma como é comercializado, e.g. TAXOL. Docetaxel pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada TAXOTERE. Sulfato de vinblastina pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada VINBLASTIN R.P.. Sulfato de

vincristina pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada FARMISTIN. Discodermolida pode ser obtido, e.g., como revelado em US 5.010.099. Também incluídos estão derivados de Epotilona que são revelados em WO 98/10121, US 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 e WO 00/31247. Especialmente preferidos são Epotilona A e/ou B.

O termo "agente de alquilação" como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano ou nitrosoureia (BCNU ou Gliadel). Ciclofosfamida pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada CICLOSTIN. Ifosfamida pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada HOLOXAN.

O termo "inibidores de histona desacetilase" ou "inibidores de HDAC" refere-se a compostos que inibem a histona desacetilase e que possui actividade antiproliferativa. Estes incluem compostos revelados em WO 02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]fenil]-2E-2-propenamida e sais farmacologicamente aceitáveis destes. Este também inclui em especial ácido Suberoil-anilida hidroxâmico (SAHA).

O termo "antimetabolitos antineoplásicos" inclui, mas não está limitado a, 5-Fluorouracilo ou 5-FU,

capecitabina, gemcitabina, compostos de desmetilação de DNA, tal como 5-azacitidina e decitabina, metotrexato e edatrexato, e antagonistas de ácido fólico tal como pemetrexed. Capecitabina pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada XELODA. Gemcitabina pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada GEMZAR.

O termo "composto platino" como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a, carboplatino, cis-platino, cisplatino e oxaliplatino. Carboplatino pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada CARBOPLAT. Oxaliplatino pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada ELOXATIN.

O termo "compostos que se dirigem/diminuem a actividade de uma proteína ou quinase lipídica; ou a actividade de uma proteína ou fosfatase lipídica; ou outros compostos antiangiogénicos" como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a, inibidores da proteína tirosina cinase e/ou serina e/ou treonina cinase ou inibidores de quinase lipídica, e.g.,

a) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade dos receptores do factor de crescimento derivados de plaquetas (PDGFR), tal como compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de PDGFR, especialmente compostos que inibem o receptor PDGF, e.g. um

derivado de N-fenil-2-pirimidino-amina, e.g. imatinib, SU101, SU6668 e GFB-111;

b) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade dos receptores do factor de crescimento de fibroblastos (FGFR);

c) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade do receptor do factor de crescimento semelhante a insulina tipo I (IGF-IR), tais compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de IGF-IR, especialmente compostos que inibem a actividade da cinase do receptor de IGF-I, tal como os compostos revelados em WO 02/092599, ou anticorpos que se dirigem ao domínio extracelular do receptor de IGF-I ou dos seus factores de crescimento;

d) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade da família dos receptores Trk de tirosina cinase, ou inibidores de efrina B4;

e) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade da família dos receptores Axl de tirosina cinase;

f) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade da família dos receptores Ret tirosina cinase;

g) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade do receptor Kit/SCFR tirosina cinase, e.g. imatinib;

h) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade do receptor C-kit tirosina cinases - (parte da família PDGFR), tal como compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade da família de receptores c-Kit tirosina cinase, especialmente compostos que inibem o receptor c-Kit, e.g. imatinib;

i) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de membros da família c-Abl, os seus produtos gene de fusão (e.g. BCR-Abl cinase) e mutantes, tal como compostos que se dirigem diminuem ou inibem a actividade de membros da família c-Abl e os seus produtos gene de fusão, e.g. um derivado N-fenil-2-pirimidino-amina, e.g. imatinib ou nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; ou dasatinib (BMS-354825)

j) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de membros da família de proteína cinase C (PKC) e Raf das serina/treonina cinases, membros de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, e membros da família Ras/MAPK, e/ou membros da família cinase dependente de ciclina (CDK) e são especialmente os derivados de staurosporina revelados em US 5-093.330, e.g. midostaurina; exemplos de outros compostos incluem e.g. UCN-01, safinol, BAY43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 e RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compostos de isocinolina tal como os revelados em WO 00/09495; FTIs; PD184352 ou QAN697 (um inibidor de P13K) ou AT7519 (inibidor de CDK);

k) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de inibidores de proteína-tirosina cinase, tal como compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de inibidores proteína-tirosina cinase incluem mesilato de imatinib (GLEEVEC) ou tirfostina. A tirfostina é preferencialmente um composto de baixo peso molecular ($M_r < 1500$), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, especialmente um composto seleccionado da classe de benzilidenemalonitrilo ou do S-arilbenzenomalonitrilo ou compostos da classe de bi-substrato de quinolina, mais especialmente qualquer composto seleccionado do grupo constituído por Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero (+) de Tirfostina B44; Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 e adafostina éster adamantílico do ácido (4-[(2,5-di-hidroxifenil)metil]-amino)-benzóico; NSC 680410, adafostina);

l) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade da família de receptores do factor de crescimento epidérmico de tirosina cinases (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo ou heterodímeros) e seus mutantes, tal como compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de família de receptores do factor de crescimento epidérmico são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem membros da família do receptor de tirosina cinase EGF, e.g. receptor EGF, ErbB2, ErbB3 e ErbB4 ou ligado a EGF ou ligandos relacionados com

EGF, e são em particular esses compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais genericamente e especificamente revelados em WO 97/02266, e.g. os composto de ex. 39, ou em EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5.747.498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 e, especialmente, WO 96/30347 (e.g. composto conhecido como CP 358774), WO 96/33980 (e.g. composto ZD 1839) e WO 95/03283 (e.g. composto ZM105180); e.g. trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ou E7.6.3, e derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina que são revelados em WO 03/013541; e

m) compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade do receptor c-Met, tal como compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de c-Met, especialmente compostos que inibem a actividade cinase do receptor c-Met, ou anticorpos que se dirigem ao domínio extracelular de c-Met ou se ligam a HGF.

Outros compostos antiangiogénicos incluem compostos tendo outro mecanismo para a sua actividade, e.g. não relacionado com inibição de proteína ou quinase lipídica e.g. talidomida (THALOMID) e TNP-470.

Compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de uma proteína ou fosfatase lipídica são e.g. inibidores de fosfatase 1, fosfatase 2A, ou CDC25, e.g. ácido ocadaíco ou um seu derivado.

Compostos que induzem processos de diferenciação celular são e.g. ácido retinóico, α - γ - ou δ -tocoferol ou α - γ - ou δ -tocotrienol.

O termo inibidor de ciclooxigenase como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a, e.g. inibidores de Cox-2, derivados do ácido 2-arilaminofenilacético substituído com 5-alquilo, tal como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib ou um ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, e.g. ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilo acético, lumiracoxib.

O termo "bifosfonatos" como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico e zoledrónico. "Ácido etridrónico" pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada DIDRUMIL. "Ácido clodrónico" pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada BUMFOS. "Ácido tiludrónico" pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada SKELID. "Ácido pamidrónico" pode ser administrado, e.g. na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada AREDIA™. "Ácido alendrónico" pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada FOSAMAX. "Ácido ibandrónico" pode ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada BONDRANAT. "Ácido risedrónico" pode

ser administrado, e.g., na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada ACTUML. "Ácido zoledrónico" pode ser administrado, e.g. na forma como é comercializado, e.g. sob a marca registada ZOMETA.

O termo "inibidores de mTOR" refere-se a compostos que inibem o alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) e que possuem actividade antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 e ABT578.

O termo "inibidor de heparanase" como é aqui utilizado refere-se a compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a degradação do sulfato de heparina. O termo inclui, mas não está limitado a, PI-88.

O termo "modificador da resposta biológica" como é aqui utilizado refere-se a uma linfocina ou interferão, e.g. interferão γ .

O termo "inibidor de isoformas oncogénicas Ras", e.g. H-Ras, K-Ras, ou N-Ras, como é aqui utilizado refere-se a compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade oncogénica de Ras e.g. a "inibidor de farnesilo transferase" e.g. L-744832, DK8G557 ou R115777 (Zarnestra).

O termo "inibidor de telomerase" como é aqui utilizado refere-se a compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de telomerase. Compostos que se

dirigem, diminuem ou inibem a actividade de telomerase são especialmente compostos que inibem o receptor telomerase, e.g. telomestatina.

O termo "inibidor de metionina aminopeptidase" como é aqui utilizado refere-se a compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de metionina aminopeptidase. Compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de metionina aminopeptidase são e.g. bengamida ou um seu derivado.

O termo "inibidor de proteasoma " como é aqui utilizado refere-se a compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade da proteasoma. Compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade da proteasoma incluem e.g. Bortezomid (Velcade™) e MLN 341.

O termo "inibidor de metaloprotease de matriz" ou (inibidor de "MMP") como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a, inibidores de colagénio peptidomimético e não peptidomimético, derivados de tetraciclina, e.g. inibidor de hidroxamato peptidomimético batimastat e os análogos biodisponíveis por via oral marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B ou AAJ996.

O termo "compostos utilizado no tratamento de neoplasias hematológicas" como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a, inibidores de FMS semelhante a

tirosina cinase e.g. compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de receptores de FMS semelhante a tirosina cinase (Flt-3R); interferção, 1-b-D-arabinofuranosilcitosina (ara-c) e bisulfan; e inibidores de ALK e.g. compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a cinase do linfoma anaplástico.

Compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade dos receptores de FMS semelhante a tirosina cinase (Flt-3R) são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem membros da família Flt-3R de receptor de cinase, e.g. PKC412, midostaurina, um derivado de staurosporina, SU11248 e MLN518.

O termo "HSP90 inibidores" como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a, compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade intrínseca de ATPase do HSP90; degradando, HSP90 que se dirige, diminui ou inibe as proteínas clientes pela via da ubiquitina proteosoma. Compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade intrínseca de ATPase de HSP90 são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem a actividade de ATPase de HSP90 e.g., 17-alilamino, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), um derivado de geldanamicina; outros compostos relacionados com geldanamicina; radicicol e inibidores de HDAC.

O termo "antiproliferativo anticorpos" como é aqui utilizado inclui, mas não está limitado a, trastuzumab

(Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) e Anticorpo 2C4. Por anticorpos entende-se e.g. anticorpos monoclonais intactos, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos formados a partir de pelo menos 2 anticorpos intactos, e anticorpos fragmentos desde que exibem a actividade biológica desejada.

Para além disso, as combinações como descrito acima podem ser administradas a um sujeito por administração (utilização) simultânea, separada ou sequencial. Administração (utilização) simultânea pode ter lugar na forma de uma combinação fixa com dois ou mais ingredientes activos, ou por administração simultânea de dois ou mais compostos que são formulados independentemente. Administração (utilização) sequencial significa preferencialmente a administração de um (ou mais) compostos ou ingredientes activos de uma combinação num instante de tempo, outros compostos ou ingredientes activos noutra instante de tempo diferente, que é, num modo cronologicamente escalonado, preferencialmente tais que a combinação mostra mais eficácia do que os compostos administrado independentemente (especialmente apresenta sinergismo). Administração (utilização) separada preferencialmente significa a administração dos compostos ou ingredientes activos da combinação independentemente uns dos outros em instantes de tempo diferentes, preferencialmente significa que dois compostos são administrado de tal como que não há sobreposição nos valores dos níveis de ambos os compostos medidos no sangue de um modo sobreposto (ao mesmo tempo).

Também são possíveis combinações de dois ou mais administrações sequenciais, separadas e simultâneas, preferencialmente tais que a combinação composto-fármacos apresenta um efeito terapêutico em conjunto que é superior ao efeito encontrado quando a combinação composto-fármacos são utilizado independentemente em intervalos de tempo tão grandes que não pode ser encontrado nenhum efeito mútuo na sua eficácia terapêutica, sendo o efeito sinérgico especialmente preferido.

Adicionalmente, a presente invenção fornece:

- uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para utilização como um medicamento;
- a utilização de uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para atrasar a progressão e/ou tratar um distúrbio ou doença mediada por MMP-2, e/ou MMP-8, e/ou MMP-9, e/ou MMP-12 e/ou MMP-13,
- a utilização de uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para atrasar a progressão e/ou tratar um distúrbio ou doença selecionados de hipocalemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, falha renal, em particular, falha renal crónica, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, pós-infarto do miocárdio, doença cardíacas coronária, formação de colagénio aumentada, fibrose e remodelação que se seguem à hipertensão e disfunção endotelial.

- utilização de uma composição farmacêutica ou combinação da presente invenção para o atrasar da progressão e/ou o tratamento de um distúrbio ou doença seleccionados de ginecomastia, osteoporose, câncer da próstata, endometriose, fibróides uterinos, sangramento uterino disfuncional, hiperplasia endometrial, doença policística do ovário, infertilidade, doença fibrocística da mama, cancro da mama e mastopatia fibrocística.

A composição ou combinação farmacêutica da presente invenção pode estar em unidades de dosagem de cerca de 1-1000 mg de ingredientes activos para um sujeito de cerca de 50-70 kg, preferencialmente cerca de 5-500 mg de ingredientes activos. A dosagem terapeuticamente eficaz de um composto, uma composição farmacêutica, ou de combinações destes, depende da espécie do sujeito, do peso corpóreo, idade e condição individual, do distúrbio ou doença a ser tratado ou da sua gravidade. Um perito médico, médico de clínica geral ou veterinário pode facilmente determinar a quantidade eficaz de cada um dos ingredientes activos necessários para prevenir, tratar ou inibir o progresso do distúrbio ou doença.

As propriedades das dosagens citadas acima são demonstradas em testes *in vitro* e *in vivo* utilizando mamíferos vantajosamente, e.g., ratos, murganhos, cães, macacos ou órgãos, tecidos e preparações destes isoladas. Os compostos da presente invenção podem ser aplicados *in*

vitro na forma de soluções, e.g., preferencialmente soluções aquosa, e *in vivo* quer entericamente, parentericamente, vantajosamente de modo intravenoso, e.g., como uma suspensão ou em solução aquosa. A gama de dosagem *in vitro* pode variar entre concentrações desde cerca de 10^{-3} molar até 10^{-9} molar. Uma quantidade terapeuticamente eficaz *in vivo* pode variar dependendo da via de administração, entre cerca de 0,1-500 mg/kg, preferencialmente entre cerca de 1-100 mg/kg.

Os compostos são particularmente úteis para o tratamento de, por exemplo, condições inflamatórias, osteoartrite, artrite reumatóide e tumores. Os efeitos benéficos são avaliados em testes farmacológico geralmente conhecidos na técnica, e como é aqui ilustrado.

A actividade antiinflamatória pode ser determinada em modelos padrão de inflamação e artrite em animal bem conhecidos na técnica, e.g. o modelo do adjuvante de artrite em ratos e o modelo da artrite induzida por colagénio II em murganhos (Mediators of Inflamm. 1, 273-279 (1992)).

Actividades inibidora de gelatinase (MMP-2) podem ser determinadas como segue: soluções padrão de substrato (MCA-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂) são preparadas em DMSO numa concentração de 1,4 mM. Soluções padrão de inibidores (0,03 mM-3 mM) são também preparadas em DMSO. Os inibidores são diluídos nas soluções de ensaio, e os

controles são utilizados em igual volume de DMSO de modo que a concentração final de DMSO das diluições do inibidor do substrato em todos os ensaios seja 1,0%. Os ensaios são levados a cabo em tampão de ensaio (cloreto de sódio 100 mM, $ZnCl_2$ 10 μ M, 10 mM $CaCl_2$, Tris-Cl 100 mM pH7,5, Brij-350,05%), contendo 1,0% de DMSO das adições de substrato e de inibidor. A concentração de substrato utilizada nos ensaios é de 5 mM. Os ensaios são levados a cabo a 20-25°C. As alterações da fluorescência, como resultado da clivagem do substrato, são monitorizadas utilizando um comprimento de onda de excitação 325 nm e um comprimento de onda de emissão de 405 nm. As misturas reaccionais são adicionadas em duplicado nos poços apropriados num prato de ensaio de 384 poços. As misturas reaccionais são pré-incubadas com os inibidores durante 60 minutos. As reacções são iniciadas pela adição de substrato MMP, e a intensidade das alterações da fluorescência são medidas após 60 minutos. A actividade e da enzima na presença de um inibidor é em seguida comparada com a actividade na ausência de qualquer inibidor para determinar o efeito de inibição do inibidor. Estas técnicas estão dentro do conhecimento de um perito na técnica. Os resultados da inibição são expressos como as concentrações de inibidor necessárias para ter uma inibição de 50% (IC_{50}) na actividade da enzima, quando comparado com as reacções do controlo (sem inibição).

Ilustrativo da invenção, o composto 26 nas Tabelas abaixo apresenta um IC_{50} de 55 nM.

A actividade inibidora da collagenase-3 (MMP-13) é determinada como descrito acima. O recombinante pro-colagenase-3 é activado com APMA 1 mM, e é armazenado no tampão de ensaio após dialise extensiva no tampão de ensaio.

Ilustrativo da invenção, o composto 2-cloro-5-(4-pirrolidin-1-il-benzoil)-benzenossulfonamida nas Tabelas abaixo apresentam um IC₅₀ de cerca de 113 nM.

A actividade inibidora de MMP-12 é determinada como descrito acima.

O efeito *in vivo* dos compostos da invenção pode ser determinado em ratos. Habitualmente, seis ratos recebem por via oral uma dose de um composto até quatro horas antes de serem injectados de modo interarticular em ambos os joelhos (N=12) com 0,1 a 2 ug/joelho de recombinante MMP-13 de ser humano dissolvido em 0,05 mL de solução salina. Duas horas mais tarde os ratos são sacrificados, o lavado de sinovila é recolhido, e os fragmentos de sulfato de condroitina (CS) libertados na articulação são quantificados. O sulfato de condroitina é um método ELISA de inibição utilizando um anticorpo específico de sulfato de condroitina (CS-56 - disponível a partir de Sigma), de um modo análogo aos métodos descritos por Thonar (Thonar, E. J. -M. A., Lenz, M. E., Klinsworth, G. K., Caterson, B., Pachman, L. M., Glickman, P., Katz, R., Huff, J., Keuttner, K. E. Quantitation of keratan sulfate in blood as a marker

of cartilage catabolism, *Arth. Rheum.* 28, 1367-1376 (1985)).

O efeito na protecção contra a degradação de cartilagem em distúrbios artríticos pode ser determinado e.g. num modelo cirúrgico de osteoartrite descrito em *Arthritis and Rheumatism*, vol. 26, 875-886 (1983).

O efeito dos compostos da invenção no tratamento do enfisema pode ser determinado em modelos em animais descritos em *American Review of Respiratory Disease* 117, 1109 (1978).

O efeito antitumoral dos compostos da invenção pode ser determinado, por exemplo, medindo o crescimento de tumores de ser humano implantados subcutaneamente em ratos nude Balb/c de acordo com metodologias bem conhecidas na técnica em comparação com ratos tratados com placebo. Exemplos de tumores são, por exemplo, carcinoma da mama dependente do estrogénio de ser humano BT20 e MCF7, carcinoma da bexiga de ser humano T24, carcinoma cólon de ser humano Colo 205, adenocarcinoma do pulmão de ser humano A549, e carcinoma dos ovários de ser humano NIH-OVCAR3.

A inibição de metáteses tumorais pode ser determinada em dois modelos de metáteses de pulmão. No modelo do melanoma B16-F10, as metáteses são medidas por contagem do números de nódulos de melanoma metastatizado no pulmão produzido por injeção intravenosa de células de

melanoma B16-F10 em ratos BDF1 tratados, de acordo com metodologia bem conhecida na técnica. No modelo HT1080, as metáteses são quantificadas por medida da intensidade de fluorescência do reforço da proteína verde fluorescente (EGFP) no pulmão de ratos nude Balb/c produzida pela metastização do tumor a partir de injeção intravenosa de GFP expressando células HT1080 de fibrossarcoma de ser humano. A inibição é obtida por comparação de ratos tratados com composto e ratos tratados com placebo em ambos os métodos. No modelo HT1080, células HT1080 que expressão EGFP são preparadas pelo método da diluição limitante na presença de geneticina após a transfectação do vector de expressão de EGFP (pEGFP-C1) (CLONTECH Laboratories Inc., Palo Alto, Calif.). A suspensão de células (10⁶ células/0,1 mL de PBS) é injectada de modo intravenoso no rato nude Balb/c. Após a administração dos compostos teste e do veículo p.o. durante 3 semanas, os pulmões com tumores metastizados de ratos são removidos após sacrifício e homogeneizados. Após centrifugação, as células são lavadas 3 vezes com reagente de lise (cloreto de amónio 150 mM, EDTA-4 Na 0,1 mM, KHCO₃ 10 mM, pH 7,4) para lisar os glóbulos vermelhos e 2 vezes com PBS. Após centrifugação, é extraída EGFP a partir das células por 10% Triton em PBS e posta nos poços de uma placa com 96 poços. A intensidade da fluorescência é determinada utilizando uma placa de leitura de fluorescência nos comprimentos de onda de excitação e de emissão de 485 e 530 nm, respectivamente.

O efeito dos compostos da invenção nas condições

ateroscleróticas pode ser avaliado utilizando placas ateroscleróticas de coelhos alimentados com colesterol que contem metaloproteases de matriz activadas como descrito por Sukhova *et al*, *Circulation* 90, I 404 (1994). O efeito de inibição na actividade da enzima metaloprotease de matriz em placas ateroscleróticas de coelho pode ser determinado por zimografia *in situ*, como descrito por Galis *et al*, *J. Clin. Invest.* 94, 2493 (1994), e é indicativo de ruptura da placa.

Os compostos da invenção são particularmente úteis em mamíferos como agentes anti-inflamatórios para o tratamento de, por exemplo, osteoartrite e artrite reumatóide, como agentes antitumorais para o tratamento e prevenção do crescimento tumoral, metástases tumorais, invasão ou progressão tumoral, e como agentes antiateroscleróticas para o tratamento e prevenção da ruptura de placas ateroscleróticas.

A presente invenção também se refere a métodos de utilização dos compostos da invenção e seus sais farmacologicamente aceitáveis, ou composições farmacêuticas destes, em mamíferos para inibir as metaloproteases que degradam a matriz, *e.g.* estromelisinase, gelatinase, colagenase e metaloelastase de macrófagos, para inibir a degradação do tecido da matriz, e para o tratamento de condições dependentes de metaloproteases que degradam a matriz como descrito aqui, *e.g.* inflamação, artrite

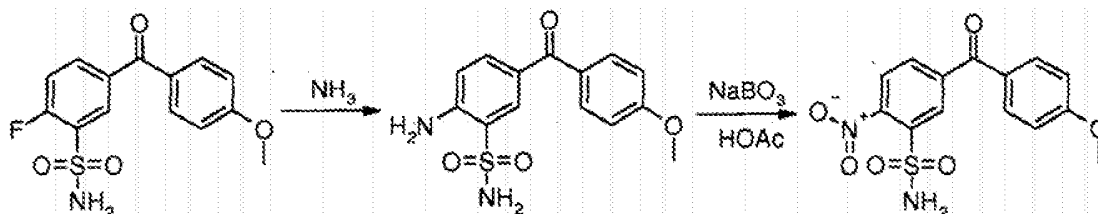
reumatóide, osteoartrite, também tumores (crescimento de tumor, metáteses, progressão ou invasão), distúrbios pulmonares, outros semelhantes aqui descrito. Tumores (carcinomas) incluem cancro de mama, de pulmão, de bexiga, do cólon, da próstata e ovário em mamíferos, e cancro de pele, incluindo melanoma e sarcoma de Kaposi.

Pretende-se que os Exemplos que se seguem ilustrem a invenção e não sejam interpretados como sendo limitações desta. As temperaturas são dadas em graus Centígrados. Se não for mencionado de outro modo, todas as evaporações são levadas a cabo sob pressão reduzida, preferencialmente entre cerca de 15 e 100 mmHg (20-133 mbar). As estruturas dos produtos finais, intermediários e materiais de partida são confirmadas por métodos analíticos padrão, e.g. microanálise e/ou características espectroscópicas (e.g. MS, IR, ou NMR). As abreviaturas utilizadas são as convencionais na técnica.

Exemplos

A presente invenção será agora ilustrada por referência aos exemplos que se seguem que estabelecem formas de realização particularmente vantajosas. No entanto, deve ser notado que estas formas de realização são ilustrativas e não devem ser interpretadas como restringindo a invenção de nenhum modo.

Exemplo de Referência 1: 5-(4-Metoxi-benzoil)-2-nitro-benzenossulfonamida



2-Amino-5-(4-metoxi-benzoil)-benzenossulfinamida

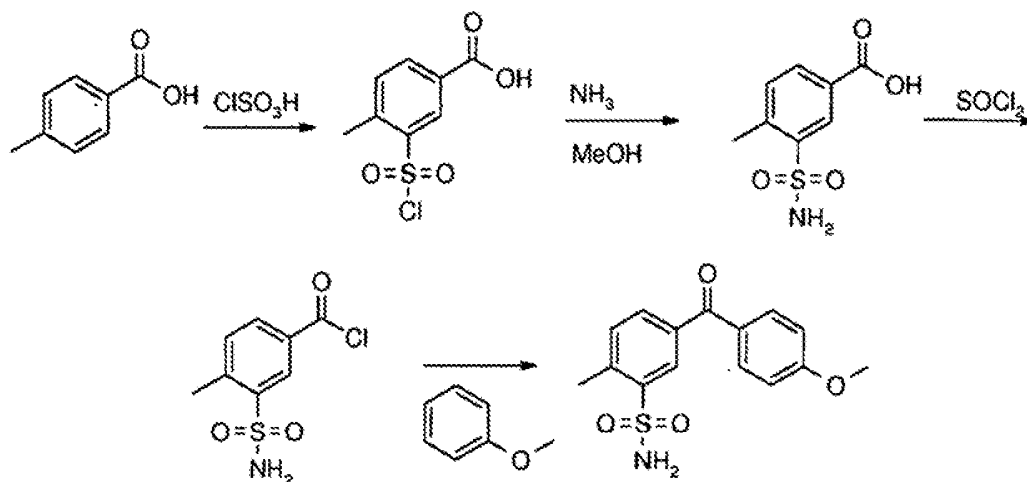
A uma solução de 2-fluoro-5-(4-metoxi-benzoil)-benzenossulfonamida (0,25 g, 0,81 mmol) dissolvida em dioxano (3 mL) é adicionada solução aquosa de amónia (1 mL). A mistura reaccional é aquecida a 100 °C durante 6 h num tubo selado e em seguida é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo é fraccionado entre água e acetato de etilo, e a fase aquosa é extraída com acetato de etilo três vezes. Os extractos orgânicos combinados são lavados com uma solução saturada de cloreto de sódio, secos com sulfato de magnésio, e concentrados *in vacuo* para dar 0,2 g (81%) do composto em epígrafe como um amarelo pálido sólido. ¹H NMR (DMSO): δ 8,05 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,05 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

5-(4-Metoxi-benzoil)-2-nitro-benzenossulfonamida

A uma solução de 2-amino-5-(4-metoxi-benzoil)-benzenossulfinamida (0,15 g, 0,49 mmol) dissolvida em ácido

acético (2 mL) é adicionado $\text{NaBO}_3 \cdot \text{água}$ (0,215 g, 2,16 mmol). A mistura reaccional é aquecida a 50 °C durante 7 h e em seguida arrefecida até à temperatura ambiente. É adicionado hidróxido de sódio (sólido) para neutralizar a mistura, e a solução é em seguida extraída com cloreto de metileno três vezes. Os extractos orgânicos combinados são lavados com uma solução saturada de cloreto de sódio, secos com sulfato de magnésio, e concentrados *in vacuo*. O resíduo resultante é dissolvido em dioxano, seguido pela adição de solução de hidróxido de sódio 1N (2 mL). Após agitar a 50 °C durante 1h, a mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo é fraccionado entre água e cloreto de metileno, e a fase aquosa é extraída três vezes com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados são lavados com uma solução saturada de cloreto de sódio, secos com sulfato de magnésio, e concentrados *in vacuo*. A purificação por cromatografia sobre sílica gel (50% acetato de etil-hexano) seguida por recristalização (cloreto de metileno-hexano) originou 0,038 g (28%) do composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8,50 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 3,90 (s, 3H). Análise calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 50,00; H, 3,60; N, 8,33. Encontrada: C, 49,99; H, 3,41; N, 7,96. MS (m/z): 335 (M-1).

Exemplo de Referência 2: 5-(4-Metoxi-benzoil)-2-metil-benzenossulfonamida



Ácido 3-clorosulfonil-4-metil-benzóico

É adicionado cloreto de sódio (8 g, 138 mmol) a ácido clorossulfônico (30 mL, 451 mmol) e é adicionado ácido 4-metil-benzóico (4 g, 29 mmol) em pequenas porções à mistura em agitação. Após adição completa, a reacção é aquecida a 122°C durante 16 h. A mistura reaccional é arrefecida e despejada para dentro de água gelada. O material orgânico é extraído com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente é removido *in vacuo*. O resíduo é utilizado como está no passo seguinte.

Ácido 4-metil-3-sulfamoil-benzóico

Uma solução de amónia em metanol (40 mL, 2 M) é adicionada ao ácido 3-clorosulfonil-4-metil-benzóico bruto e a solução é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O volume é reduzido em 50 % por aquecimento sob

pressão reduzida, a solução é filtrada para remover o precipitado e o precipitado é lavado com mais metanol. O precipitado de sulfonamida é utilizado directamente no passo seguinte.

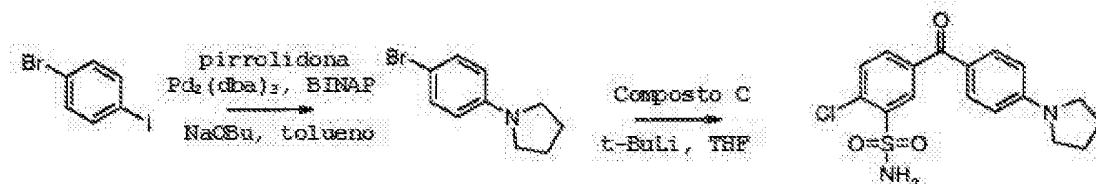
Cloreto de 4-metil-3-sulfamoil-benzoílo

Ácido 4-metil-3-sulfamoil-benzóico (2 g, 10 mmol) é adicionado a cloreto de tionilo (15 mL) e aquecido ao refluxo durante 3 horas. São adicionados hexanos à solução arrefecida e forma-se um óleo. Os hexanos são decantados e o óleo é dissolvido em cloreto de metileno e lavado com hexanos. O solvente é removido sob pressão reduzida e o óleo bruto é utilizado no passo seguinte.

5-(4-Metoxi-benzoil)-2-metil-benzenossulfonamida

A uma suspensão de cloreto de alumínio (906 mg, 6,8 mmol) em cloreto de metileno (20 mL) é adicionado cloreto de 4-metil-3-sulfamoil-benzoílo (1,1 g, 4,7 mmol) e anisol (1,1 g, 10,2 mmol). Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente durante 16H, a reacção é parada com HCl 6 N, e extraída três vezes com cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas são lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de magnésio, e concentradas *in vacuo*. Após repouso, formam-se cristais e trituração com éter dietílico e acetato de etilo originou 0,84 g (58% rendimento) do composto em epígrafe como um sólido branco. MS (m/z): 306 (M+1).

Exemplo 1: 2-Cloro-5-(4-pirrolidin-1-il-benzoil)-benzenosulfonamida



1-(4-Bromo-fenil)-pirrolidina

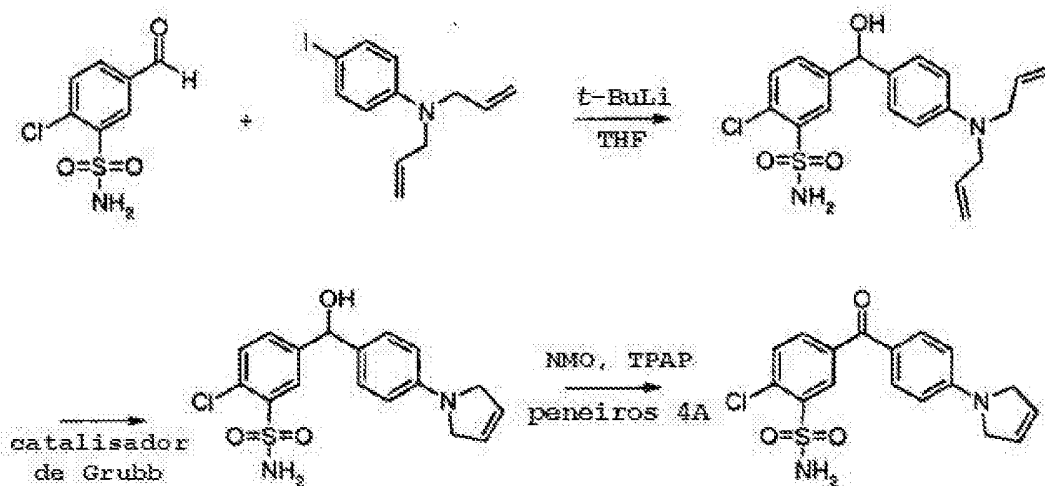
Para um balão de 50 mL de fundo redondo seco na estufa é transferido $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (116 mg, 0,13 mmol), BINAP (158 mg, 0,25 mmol), e terc-butóxido de sódio (916 mg, 9,54 mmol). É feito vácuo no balão e volta a encher-se com argon. Em seguida são adicionados tolueno (5 mL) desarejado, 1-iodo-4-bromobenzeno (1,8 g, 6,36 mmol), pirrolidina (542 mg, 7,63 mmol). A mistura é aquecida a 80 °C até o iodeto de arilo inicial ser completamente consumido por análise por LC-MS. A mistura é diluída com acetato de etilo, filtrada através de Celite, e concentrada *in vacuo*. O produto bruto é purificado por cromatografia *flash* para dar 1,1 g do produto como um sólido castanho claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,00 (t, 4H, $J = 4$ Hz), 3,24 (t, 4H, $J = 4$ Hz), 6,42 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,29 (d, 2H, $J = 8$ Hz).

2-Cloro-5-(4-pirrolidin-1-il-benzoil)-benzenossulfonamida

Seguindo o método C, 1-(4-bromo-fenil)-pirroli-

dina é convertida no composto em epígrafe. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,06 (t, 4H, $J = 8$ Hz), 3,40 (t, 4H, $J = 8$ Hz), 5,19 (s, 2H), 6,55 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,41 (s, 1H). MS (m/z): 365 (M+1).

Exemplo 2: 2-Cloro-5-[4-(2,5-di-hidro-pirrol-1-il)-benzoil]-benzenossulfonamida



Seguindo o método B, é sintetizado 2-cloro-5-((4-dialilamino-fenil)-hidroxi-metil)-benzenossulfonamida a partir do iodeto de arilo apropriado.

2-Cloro-5-((4-(2,5-di-hidro-pirrol-1-il)-fenil)-hidroxi-metil)-benzenossulfonamida

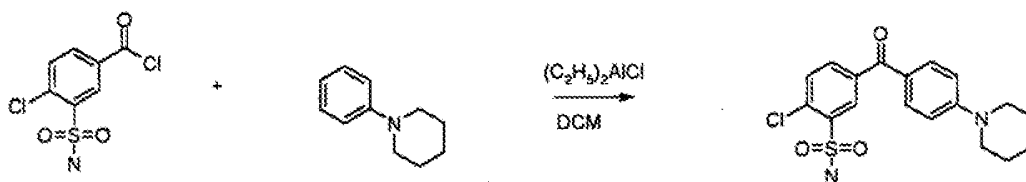
Uma solução de 100 mg de 2-cloro-5-((4-dialil-amino-fenil)-hidroxi-metil)-benzenossulfonamida (0,25 mmol, 1 equivalente) em 5 mL de clorofórmio é desarejada com

árgon durante 5 minutos, em seguida são adicionados 5 mg de catalisador de Grubb (0,005 mmol, 2% mmol). A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 1h, em seguida é diluída com diclorometano, filtrada através de Celite, e uma camada de sílica gel, em seguida é concentrada *in vacuo* para dar 70 mg de o composto em epígrafe que é utilizado de seguida sem mais purificação.

2-Cloro-5-[4-(2,5-di-hidro-pirrol-1-il)-benzoil]-benzenossulfonamida

Seguindo o método B o composto em epígrafe é preparado partindo de 2-cloro-5-([4-(2,5-di-hidropirrol-1-il)-fenil]-hidroximetil)-benzenossulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (s, 4H), 5,28 (m, 2H), 6,42 (s, 2H), 7,180 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7,55-7,7 (m, 3H), 7,85-8,05 (m, 2H). MS (m/z): 361 (M-1).

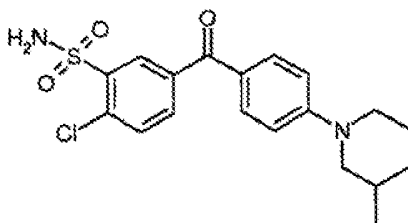
Exemplo 3: 2-Cloro-5-(4-piperidin-1-il-benzoil)-benzenossulfonamida



Uma solução de 300 mg de cloreto de 4-cloro-3-sulfamoil-benzoílo (1,186 mmol, 1 equivalente) em 20 mL de diclorometano é agitada à temperatura ambiente enquanto 2,37 mL de cloreto de dietilo alumínio (1,0 M em hexano)

são adicionados gota a gota. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, em seguida são adicionados 229 mg de 1-fenilo piperidina. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reaccional é despejada para dentro de HCl 2 N gelado e é extraída com diclorometano. A aquosa fase é em seguida basificada com hidróxido de sódio 2 N e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos combinados são lavados com água, secos sobre sulfato de sódio, e concentrados *in vacuo*. Após purificação por cromatografia *flash*, 180 mg do produto são obtidos. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,69 (s, 6H), 3,18 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,86 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,42 (s, 1H). MS (m/z): 379 (M+1). Análise calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 57,06; H, 5,05; N, 7,39, Encontrada: C, 56,88; H, 5,04; N, 7,13.

Exemplo 4: 2-Cloro-5-[4-(3-metil-piperidin-1-il)-benzoil]-benzenossulfonamida



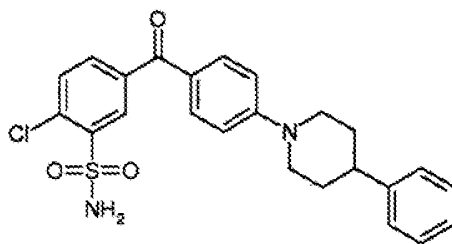
Preparação de 1-(4-bromo-fenil)-3-metil-piperidina

1-(4-Bromo-fenil)-3-metil-piperidina é preparada

a partir de 0,25 mL de 3-metilpiperidina de acordo com o procedimento descrito no exemplo 3. MS (m/z): 255 (M+1).

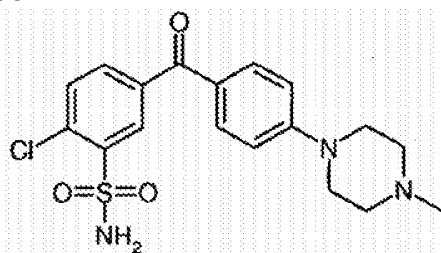
Uma solução de 0,821 g de 1-(4-bromo-fenil)-3-metil-piperidina em tetra-hidrofurano é arrefecida a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e é tratada com 0,3 g de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoilbenzamida. A mistura é agitada durante 10 min e é tratada lentamente com 4,31 mL de uma solução de *terc*-butil-lítio (1,5 M) em tetra-hidrofurano (3 mL). A solução cor de laranja é agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 min, em seguida a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. A mistura reaccional é tratada com cloreto de amónio aquoso saturado (100 mL) e extraída com acetato de etilo (2 x 50 mL). Os orgânicos são lavados com água, uma solução de cloreto de sódio saturado, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados *in vacuo*. O resíduo é colocado sobre Celite e purificado por cromatografia sobre sílica gel (1:1 hexanos/acetato de etil) para dar 2-cloro-5-[4-(3-metil-piperidin-1-il)benzoil]-benzenossulfonamida como um xarope amarelo claro. MS (m/z): 393 (M+1). HPLC de Fase Reversa (Nucleosil 100-5 C18, gradiente 10->100% CH_3CN em 5 min) temperatura ambiente = 5,40 minutos.

Exemplo 5: 2-Cloro-5-[4-(4-fenil-piperidin-1-il)-benzoil]-benzenossulfonamida



Uma solução de 0,227 g de 1-(4-bromo-fenil)-4-fenil-piperidina em tetra-hidrofurano (5 mL) é arrefecida a -78 °C e é tratada com 2 porções de 0,29 mL cada de *terc*-butil-lítio (1,5 M em pentano). Após 20 min a -78 °C a mistura reaccional é tratada com 0,1 g de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoil-benzamida em tetra-hidrofurano (5 mL) e é agitada durante mais 1,5 h. A temperatura é em seguida aumentada lentamente até 0 °C e após a reacção estar completa é tratada por adição de 2 mL de cloreto de amónio aquoso saturado e é extraída com éter dietílico. Os orgânicos são lavados com água, secos sobre sulfato de magnésio, concentrados até 0,27 g de produto bruto que é purificado por cromatografia em sílica gel (1:1 hexanos/acetato de etilo) para dar 2-cloro-5-[4-(4-fenil-piperidin-1-il)-benzoil]-benzenossulfonamida como um pó. MS (m/z): (M-1) 453; Rf 0,65 (1:1 hexanos/acetato de etilo)

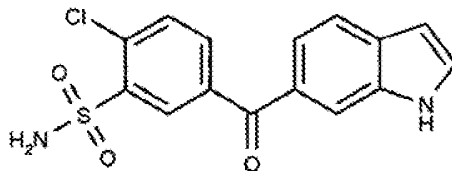
Exemplo 6: 2-Cloro-5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil]-benzenossulfonamida



Uma solução de 0,275 g de 1-(4-bromo-fenil)-4-metil-piperazina em tetra-hidrofurano (90 mL) é arrefecida a -78 °C e tratada com 1,44 mL de *terc*-butil-lítio (1,5 M em pentano). Após 15 min a -78 °C a mistura reaccional é tratada com 0,1 g de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoil-

benzamida em tetra-hidrofurano (3 mL). A temperatura é em seguida aumentada lentamente para 0 °C e após a reacção estar completa é tratada por adição de 2 mL de cloreto de amónio aquoso saturado e é extraída com éter dietílico. Os orgânicos são lavados com água, secos (sulfato de magnésio) e concentrados para dar 0,32 g de produto bruto que é purificado por cromatografia sobre sílica gel (95:5 cloreto de metileno/metanol) para dar 2-cloro-5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil]-benzenossulfonamida como um pó ligeiramente acastanhado. MS (m/z): 394 (M+1); Rf 0,06 (95:5 cloreto de metileno/metanol).

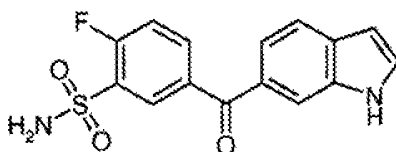
Exemplo 7: 2-Cloro-5-(1H-indole-6-carbonil)-benzenossulfonamida



Uma dispersão de hidreto de potássio em óleo (33,15 mmol) é lavado com hexanos sob argon em seguida é adicionado tetra-hidrofurano (310 mL) a 0 °C e a suspensão resultante é tratada por adição gota a gota de 6,77 g de 6-bromoindol em tetra-hidrofurano (61 mL). A mistura reaccional é agitada a 0 °C durante 15 min para dar uma solução amarela. É adicionada lentamente uma solução de 44,2 mL de *terc*-butil-lítio (1,5 M em pentano) a -78 °C enquanto a temperatura é mantida abaixo de -75 °C para produzir uma suspensão amarela. Após 15 min uma solução de 3,08 g de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoil-benzamida em

tetra-hidrofurano (61 mL) é adicionada e deixa-se a temperatura aumentar lentamente até 0 °C. A mistura reaccional é tratada com adição de 62 mL de cloreto de amónio aquoso saturado e extraída com éter etílico. Os orgânicos foram lavados com água, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados até 9,65 g de um óleo castanho que é cromatografado sobre sílica gel (1:1 hexanos/acetato de etilo) para dar 2-cloro-5-(1H-indole-6-carbonil)-benzenossulfonamida como uma espuma amarela. MS (m/z): 333 (M-1); Rf 0,37 (1:1 hexanos/acetato de etilo).

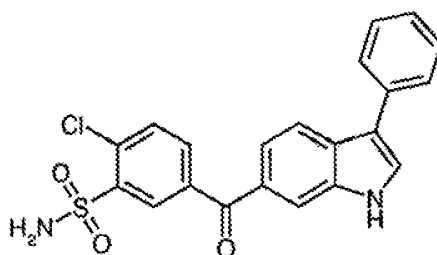
Exemplo 8: 2-Fluoro-5-(1H-indole-6-carbonil)-benzenossulfonamida



Uma solução de 0,997 g de 6-bromoindol em tetra-hidrofurano (20 mL) é arrefecida a -50 °C e tratada por adição lenta de 8,79 mL de *terc*-butil-lítio (1,5 M em pentano). Após 2 h a -50 °C a mistura reaccional é tratada com 0,4 g de 4-fluoro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoilbenzamida em tetra-hidrofurano (10 mL), em agitação durante mais 3 h a -50 °C e é tratada por adição de 2 mL de cloreto de amónio aquoso saturado. A mistura reaccional é tratada com acetato de etilo, lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio e seca (sulfato de magnésio). Após concentração *in vacuo* o resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (1:1 hexanos/acetato de etilo) para dar 2-

fluoro-5-(1H-indole-6-carbonil)-benzenossulfonamida como um sólido amorfo. MS (m/z): 317 (M-1); Rf 0,32 (1:1 hexanos/acetato de etilo).

Exemplo 9: 2-cloro-5-(3-fenil-1H-indole-6-carbonil)-benzenossulfonamida



Método para a preparação de 5-[3-bromo-1-(*terc*-butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-2-cloro-N-(*terc*-butildimetilsilil)-benzenossulfonamida

Passo 1:

Uma solução de 3,89 g de 2-cloro-5-(1H-indole-6-carbonil)-benzenossulfonamida em tetra-hidrofurano (370 mL) é arrefecida a -78 °C e tratada por adição gota a gota de *n*-butil-lítio em hexano (1,6 M, 24,4 mL). Após 15 min a -78 °C a solução cor de laranja é tratada por adição de 3,47 g de *terc*-butildimetilclorosilano em tetra-hidrofurano (50 mL) e deixa-se a temperatura aumentar lentamente até 0 °C. Após 1,5 h a 0 °C a mistura reaccional é tratada com água a 0 °C e é extraída com éter dietílico. A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca (sulfato de magnésio) e concentrada até um óleo que é triturado por sonicação em éter diisopropílico para dar 5-

[1-(*terc*-butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-2-cloro-N-(*terc*-butildimetilsilil)-benzenossulfonamida como um pó branco. MS (m/z): 563 (M+1), Rf 0,60 (2:1 hexanos/acetato de etilo).

Passo 2:

Uma solução de 1,7 g de 5-[1-(*terc*-butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-2-cloro-N-(*terc*-butildimetilsilil)-benzenossulfonamida em tetra-hidrofurano (110 mL) a -78 °C é tratada com 0,564 g de N-bromosuccinimida. Após 6 h a -78 °C deixa-se a temperatura atingir a temperatura ambiente. A mistura reaccional é retomada em éter dietílico, lavada com água e seca (sulfato de magnésio). O solvente é evaporado e o resíduo é triturado sob sonicação com éter diisopropílico para dar 5-[3-bromo-1-(*terc*-butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-2-cloro-N-(*terc*-butildimetilsilil)-benzenossulfonamida como um pó ligeiramente acastanhado. MS (m/z): 643 (M+1); Rf 0,90 (95:5 cloreto de metileno/metanol).

2-cloro-5-(3-fenil-1H-indole-6-carbonil)-benzenossulfonamida

A uma mistura de 0,1 g de 5-[3-bromo-1-(*terc*-butil-dimetil-silil)-1H-indole-6-carbonil]-2-cloro-N-(*terc*-butildimetil-silil)-benzenossulfonamida, 0,039 g de ácido fenilborónico e 0,025 g de complexo 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenedicloropaládio(II)-diclorometano em dime-

toxietano (3,6 mL) é adicionado 0,099 g de trifosfato de potássio em água (1,2 mL). A solução é aquecida a 130 °C durante 5 minutos (irradiação de microondas). A mistura reaccional é extraída com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com água, seca (sulfato de magnésio) e concentrada até 0,094 g do produto bruto. Purificação por cromatografia *flash* sobre sílica gel (98:2 cloreto de metileno/metanol) deu 2-cloro-5-(3-fenil-1H-indole-6-carbonil)-benzenossulfonamida como um pó ligeiramente acastanhado. MS (m/z): 409 (M-1); Rf 0,22 (95:5:0,5 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio).

De um modo semelhante são preparados os compostos que se seguem a partir de 5-[3-bromo-1-(*terc*-butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-2-cloro-N-(*terc*-butil-dimetilsilil)-benzenossulfonamida.

2-Cloro-5-[3-(4-metoxi-fenil)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida

MS (m/z): 439 (M-1); Rf 0,22 (95:5 cloreto de metileno/metanol).

2-Cloro-5-[3-(4-fluoro-fenil)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida

MS (m/z): 427 (M-1); Rf 0,16 (3:1 cloreto de metileno/éter dietílico).

5-[3-(3-Acetil-fenil)-1H-indole-6-carbonil]-2-cloro-benzenossulfonamida

MS (m/z): 452 (M-1); Rf 0,18 (3:1 cloreto de metileno/éter dietílico).

5-[3-(4-Acetil-fenil)-1H-indole-6-carbonil]-2-cloro-benzenossulfonamida

MS (m/z): 451 (M-1); Rf 0,16 (3:1 cloreto de metileno/éter dietílico).

2-Cloro-5-[3-(3-metanossulfonil-fenil)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida

MS (m/z): 487 (M-1); Rf 0,11 (1:1 cloreto de metileno/éter dietílico).

2-Cloro-5-[3-(4-metanossulfonil-fenil)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida

MS (m/z): 487 (M-1); Rf 0,09 (2:1 cloreto de metileno/éter dietílico).

2-Cloro-5-[3-(4-etanossulfonil-fenil)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida

MS (m/z): 501 (M-1); Rf 0,12 (3:1 cloreto de metileno/éter dietílico).

5-(3-Bifenil-4-il-1H-indole-6-carbonil)-2-cloro-benzenossulfonamida

MS (m/z): 485 (M-1); Rf 0,19 (95:5:0,5 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio).

2-Cloro-5-(3-tiofen-3-il-1H-indole-6-carbonil)-
benzenossulfonamida

MS (m/z): 415 (M-1); Rf 0,23 (3:1 cloreto de
metileno/éter dietílico).

5-[3-(5-Acetil-tiofen-2-il)-1H-indole-6-carbonil]-2-cloro-
benzenossulfonamida

MS (m/z): 451 (M-1); Rf 0,16 (3:1 cloreto de
metileno/éter dietílico).

5-(1H,1'H-[3,5']Biindolil-6-carbonil)-2-cloro-
benzenossulfonamida

MS (m/z): 447 (M-1); Rf 0,22 (3:1 cloreto de
metileno/éter dietílico).

2-Cloro-5-(3-piridin-3-il-1H-indole-6-carbonil)-
benzenossulfonamida

MS (m/z): 410 (M-1); Rf 0,23 (90:10:1 cloreto de
metileno/metanol/hidróxido de amónio).

2-Cloro-5-(3-pirimidin-5-il-1H-indole-6-carbonil)-
benzenossulfonamida

MS (m/z): 411 (M-1); Rf 0,08 (95:5:0,5 cloreto de
metileno/metanol/hidróxido de amónio).

2-Cloro-5-[3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indole-6-
carbonil]-benzenossulfonamida

MS (m/z): 428 (M-1); Rf 0,13 (3:1 cloreto de
metileno/éter dietílico).

2-Cloro-5-[3-(5-cloro-2-metoxi-piridin-4-il)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida

MS (m/z): 474 (M-1); Rf 0,21 (3:1 cloreto de metileno/éter dietílico).

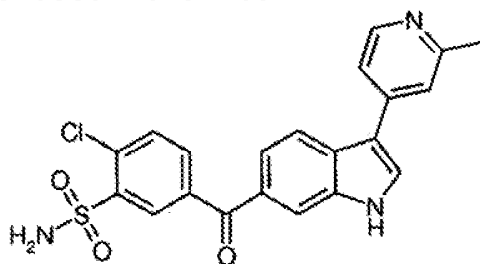
2-Cloro-5-(3-piridin-4-il-1H-indole-6-carbonil)-benzenossulfonamida

MS (m/z): 410 (M-1); Rf 0,26 (90:10:1 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio).

2-Cloro-5-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida

MS (m/z): 444 (M-1); Rf 0,08 (95:5:0,5 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio).

Exemplo 10: 2-Cloro-5-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida



A uma mistura de 0,1 g de 5-[3-bromo-1-(*terc*-butil-dimetil-silil)-1H-indole-6-carbonil]-2-cloro-N-(*terc*-butildimetil-silil)-benzenossulfonamida, 0,095 g de ácido (2-metil-4-piridinil)-borónico bruto e 0,025 g do complexo 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenedicloropaládio(II)-

diclorometano em dimetoxietano (3,6 mL) são adicionados 0,099 g trifosfato de potássio em água (1,2 mL). A solução é aquecida a 130 °C durante 5 minutos (irradiação de microondas). A mistura reaccional é extraída com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada até 0,071 g de produto bruto. Purificação por cromatografia *flash* sobre sílica gel (95:5:0,5 cloreto de metileno/ metanol/hidróxido de amónio) deu 2-cloro-5-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida como um pó ligeiramente acastanhado. MS (m/z): 424 (M-1); Rf 0,06 (95:5:0,5 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio).

Preparação de ácido (2-metil-4-piridinil)-borónico

Passo 1:

Uma suspensão de 10 g de cloridrato de 4-bromopiridina em tetra-hidrofurano (180 mL) é tratada a -78 °C com 48,2 mL de cloreto de magnésio metilo (3M em tetra-hidrofurano). Após 25 min a -78 °C a mistura reaccional é tratada por adição lenta de uma solução de 7,69 mL cloroformato de fenilo em tetra-hidrofurano (20 mL) resultando no aumento da temperatura reacção até à temperatura ambiente. A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 10 min e em seguida é tratada por adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (84 mL) a 0 °C seguido por éter dietílico. A fase orgânica é lavada com água, aquosa HCl₂ N, água e uma solução saturada de cloreto de sódio, é seca sobre sulfato de magnésio e

concentrada em *vacuo* até 17,1 g de carbamato como um óleo cor de laranja. Este material é retomado em tolueno (200 mL) e tratado com uma solução de 15,64 g de o-cloroanil em acético ácido (117 mL). Após 26 h à temperatura ambiente a solução resultante é tratada com 30% hidróxido de sódio aquoso. A emulsão resultante é filtrada através de Celite. As fases são separadas e extraídas com tolueno. Os orgânicos são lavados com água e extraídos com HCl 2 N. Os extractos acídicos são lavado com éter dietílico, tratados com 30% sódio de hidróxido aquosa a 0 °C e extraídos com cloreto de metileno. Os extractos orgânico são seco (sulfato de magnésio), concentrados e purificados por sílica gel cromatografia (1:1 cloreto de metileno/éter dietílico) para dar 4-bromo-2-metil-piridina como óleo. MS (m/z): 174 (M+1); Rf 0,31 (1:1 cloreto de metileno/éter dietílico).

Passo 2:

Uma solução de 4,7 mL de n-butil-lítio (1,6 M em hexano) em éter dietílico (20 mL) é arrefecida a -78 °C e é tratada com uma solução de 1,07 g de 4-bromo-2-metil-piridina em éter dietílico (10 mL) previamente seco sobre peneiros moleculares a 40 °C de um dia para o outro. Após 20 min a -78 °C a suspensão cor de laranja resultante é tratada com 1,87 mL de borato de triisopropilo e deixa-se a temperatura aumentar até à temperatura ambiente ao logo de um período de 2 h. Após mais 2 h a mistura reaccional é tratada com água. A fase orgânica é extraída com hidróxido de sódio 0,5 N. Os extractos são lavados com éter dietílico

e acidificados com HCl 2 N a pH 6. A suspensão resultante é concentrada sob vácuo para dar uma pasta contendo ácido (2-metil-4-piridinil)-borónico que é utilizado sem mais purificação para o Acoplamento de Suzuki. MS (m/z): 136 (M-1).

De um modo semelhante os compostos que se seguem são preparados a partir de 5-[3-bromo-1-(*terc*-butil-dimetil-silil)-1H-indole-6-carbonil]-2-cloro-N-(*terc*-butil-dimetil-silil)-benzenossulfonamida e os correspondentes ácidos borónicos

2-Cloro-5-[3-(2-etil-piridin-4-il)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida

MS (m/z): 438 (M-1); Rf 0,10 (95:5:0,5 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio).

Preparação de ácido (2-etil-4-piridinil)-borónico

O ácido (2-etil-4-piridinil)-borónico é preparado a partir de 5 g de cloridrato de 4-bromopiridina de acordo com o procedimento descrito no exemplo 10, passo 1 e passo 2. MS (m/z): 150 (M-1).

2-Cloro-5-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida

MS (m/z): 450 (M-1); Rf 0,13 (95:5:0,5 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio).

Ácido (2-ciclopropil-4-piridinil)-borónico:

O ácido (2-ciclopropil-4-piridinil)-borónico é preparado a partir de 5 g de cloridrato de 4-bromopiridina de acordo com o procedimento descrito no exemplo 10, passo 1 e passo 2. MS (m/z): 162 (M-1).

2-Cloro-5-{3-[2-(3-metoxi-propil)-piridin-4-il]-1H-indole-6-carbonil}-benzenossulfonamida

MS (m/z): 482 (M-1); Rf 0,07 (95:5:0,5 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio).

Ácido [2-(3-metoxi-propil)-4-piridinil]-borónico:

O ácido [2-(3-metoxi-propil)-4-piridinil]-borónico é preparado a partir de 1,35 g de cloridrato de 4-bromopiridina de acordo com o procedimento descrito no exemplo 10, passo 1 e passo 2. MS (m/z): 196 (M+1).

2-Cloro-5-{3-[2-(3-morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-1H-indole-6-carbonil}-benzenossulfonamida

MS (m/z): 539 (M+1); Rf 0,15 (90:10:1 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amónio).

Ácido [2-(3-morfolin-4-il-propil)-4-piridinil]-borónico:

O ácido [2-(3-morfolin-4-il-propil)-4-piridinil]-borónico é preparado a partir de 5,36 g de cloridrato de 4-bromopiridina de acordo com o procedimento descrito no exemplo 10, passo 1 e passo 2. MS (m/z): 251 (M+1).

2-Cloro-5-{3-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-4-il]-1H-indole-6-carbonil}-benzenossulfonamida

MS (m/z): 497 (M-1); Rf 0,2 (90:10:1 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amónio).

Preparação do ácido [2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-piridinil]-borónico

Passo 1:

Uma mistura de 5,55 g de sódio e 26,9 mL de 2-dimetilaminoetanol em tetra-hidrofurano (180 mL) é aquecida ao refluxo durante 20 horas. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente, tratada com 4 g de 4-amino-2-cloropiridina e aquecida a 140 °C durante 20 min (irradiação de microondas). A mistura reaccional é tratada com HCl concentrada a pH 8 a 0 °C, é saturada com cloreto de sódio e extraída com éter dietílico. Os orgânicos são secos (sulfato de magnésio) e concentrados até 11,9 g de produto bruto que é purificado por cromatografia sobre sílica gel (90:10:1 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amónio) para dar 2-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-4-ylamina como cristais ligeiramente acastanhados. MS (m/z): 182 (M+1); Rf 0,1 (90:10:1 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amónio).

Passo 2:

Uma mistura de 1,2 g de 2-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-4-ilamina, 0,749 g de brometo de sódio e 1,16 g de sulfato de cobre é arrefecida a 0 °C e tratada com 12 mL de

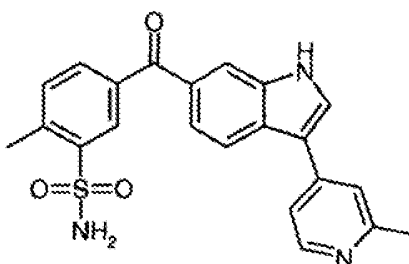
sulfúrico ácido 9 M com agitação. A resultante suspensão escura é tratada a 0 °C com uma solução de 0,503 g de nitrito de sódio em água (0,8 mL) e com agitação a 0 °C durante 1,5 h e à temperatura ambiente durante 1,5 h. A mistura reaccional é despejada para dentro de água gelada, levada a um pH básico com hidróxido de sódio 30%, e extraída com cloreto de metileno. Os orgânicos são seco (sulfato de magnésio), concentrados e purificados por cromatografia sobre sílica gel (7:3 acetato de etilo/metanol) para dar [2-(4-bromo-piridin-2-iloxi)-etil]-dimetil-amina como um óleo.

MS (m/z): 245 (M+1); Rf 0,25 (7:3 acetato de etilo/metanol).

Passo 3:

O ácido [2-(2-Dimetilamino-etoxi)-4-piridinil]-borónico é preparado partir de 0,713 g de [2-(4-bromo-piridin-2-iloxi)-etil]-dimetil-amina de acordo com o procedimento descrito no exemplo de Referência 2 passo 2. MS (m/z): 211 (M+1).

Exemplo 11: 2-Metil-5-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida



2-Metil-5-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida é preparada a partir de 0,25 g de 5-[3-bromo-1-(*terc*-butil-dimetil-silil)-1H-indole-6-carbonil]-N-(*terc*-butil-dimetil-silil)-2-metil-benzenossulfonamida de acordo com o procedimento descrito no exemplo de Referência 2 (irradiação de microondas a 150 °C for 5 min). MS (m/z): 404 (M-1); Rf 0,19 (90:10:1 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio).

Preparação de 5-[3-bromo-1-(*terc*-butil-dimetil-silil)-1H-indole-6-carbonil]-N-(*terc*-butil-dimetil-silil)-2-metil-benzenossulfonamida.

Passo 1:

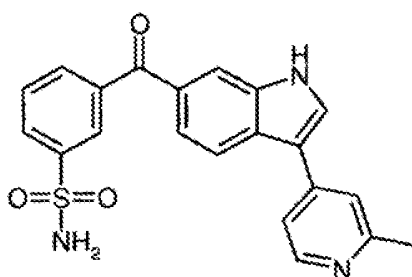
5-[1-(*terc*-Butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-N-(*terc*-butildimetilsilil)-2-metil-benzenossulfonamida é preparado a partir de 3,09 g de 5-(1 H-indole-6-carbonil)-2-metil-benzenossulfonamida de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de Referência 1, passo 1, MS (m/z): 543 (M+1); Rf 0,75 (2:1 hexanos/acetato de etilo).

Passo 2:

5-[3-Bromo-1-(*terc*-butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-N-(*terc*-butildimetilsilil)-2-metil-benzenossulfonamida é preparado a partir de 3,21 g de 5-[1-(*terc*-butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-N-(*terc*-butildimetilsilil)-2-metil-benzenossulfonamida de acordo com o

procedimento descrito no exemplo de Referência 1, passo 2.
MS (m/z): 622 (M+1); Rf 0,77 (95:5 cloreto de metileno/metanol).

Exemplo 12: 3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida



3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-1H-indole-6-carbonil]-benzenossulfonamida é preparado a partir de 0,25 g de 5-[3-bromo-1-(*terc*-butil-dimetil-silil)-1H-indole-6-carbonil]-N-(*terc*-butil-dimetil-silil)-benzenossulfonamida de acordo com o procedimento descrito no exemplo de Referência 2 (irradiação de microondas a 150 °C for 5 min). MS (m/z): 390 (M-1); Rf 0,19 (90:10:1 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio)

Preparação de 5-[3-bromo-1-(*terc*-butil-dimetil-silil)-1H-indole-6-carbonil]-N-(*terc*-butildimetil-silil)-benzenossulfonamida.

Passo 1:

5-[1-(*terc*-Butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-N-(*terc*-butildimetilsilil)-benzenossulfonamida é

preparada a partir de 1,857 g de 3-(1 H-indole-6-carbonil)-benzenossulfonamida de acordo com o procedimento descrito no exemplo 9, passo 1, MS (m/z): 529 (M+1); Rf 0,66 (2:1 hexanos/acetato de etilo).

Passo 2:

5-[3-Bromo-1-(terc-butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-N-(terc-butildimetilsilil)-benzenossulfonamida é preparado a partir de 1,14 g de 5-[1-(terc-butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-N-(terc-butildimetilsilil)-benzenossulfonamida de acordo com o procedimento descrito no exemplo 9, passo 2. MS (m/z): 607 (M+1); Rf 0,78 (95:5 cloreto de metileno/metanol).

De um modo semelhante os compostos que se seguem são preparados a partir de 5-[3-bromo-1-(terc-butildimetilsilil)-1H-indole-6-carbonil]-N-(terc-butildimetilsilil)-benzenossulfonamida e os ácidos borónicos correspondentes.

3-{3-[2-(3-Metoxi-propil)-piridin-4-il]-1H-indole-6-carbonil}-benzenossulfonamida

MS (m/z): 450 (M+1); Rf 0,22 (90:10:1 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio).

3-{3-[2-(3-Metoxi-propil)-piridin-4-il]-1H-indole-6-carbonil}-benzenossulfonamida

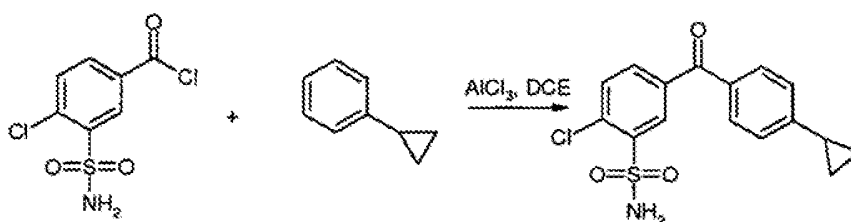
MS (m/z): 505 (M+1); Rf 0,10 (90:10:1 cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amónio).

Exemplo 13: Os compostos que se seguem foram preparados seguindo o método A utilizando tricloreto de alumínio ou outro reagente de alumínio adequado e o substituído fracção fenilo apropriado como é ilustrado pelo procedimento de referência que se segue.

5-Benzoil-2-cloro-benzenossulfonamida

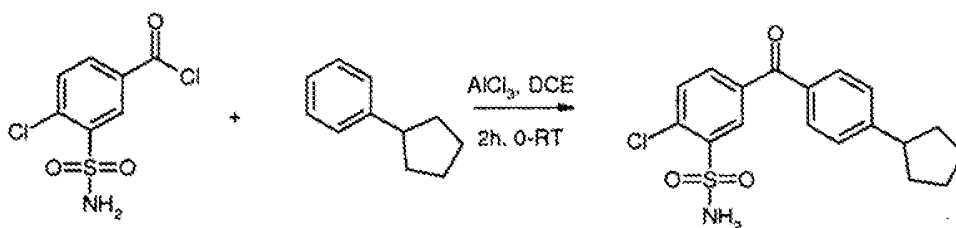
A uma a solução de cloreto de 4-cloro-3-sulfamoil-benzoílo (0,5 g, 1,97 mmol) em 5 mL de cloreto de metileno bem agitada é adicionado cloreto de alumínio (0,485 g, 1,85 mmol). Após 30 min, é adicionado benzeno (1 mL, 5,72 mmol) e a reacção é agitada durante 2 h à temperatura ambiente. A mistura reaccional é em seguida despejada para dentro de gelo, acidificada com HCl 6 N e extraída três vezes com éter dietílico. As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante é purificado por cromatografia sobre sílica gel para dar 40 mg (69%) do composto em epígrafe como um sólido ligeiramente acastanhado. MS (m/z): 294 (M-1). Análise calculada para $C_{13}H_{10}ClNO_3S$: C, 52,8; H, 3,41; N, 4,74, Encontrada: C, 52,62; H, 3,21; N, 4,72.

2-Cloro-5-(4-ciclopropil-benzoil)-benzenossulfonamida



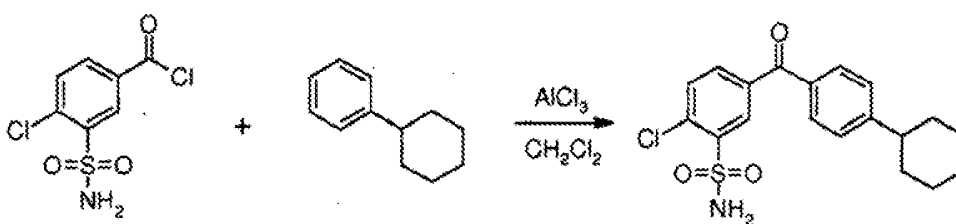
MS (m/z): 334 (M-1). Análise calculada para $C_{16}H_{14}ClNO_3S$: C, 57,23; H, 4,2; N, 4,17. Encontrada: C, 56,69; H, 4,13; N, 4,01.

2-Cloro-5-(4-ciclopentil-benzoil)-benzenossulfonamida



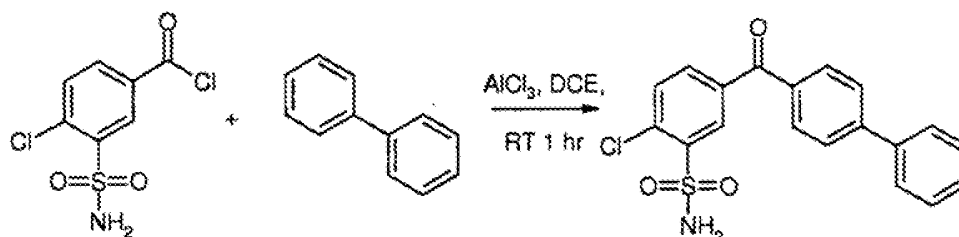
MS (m/z): 364 (M+1). Análise calculada para $C_{18}H_{18}ClNO_3S$: C, 59,42; H, 4,99; N, 3,85. Encontrada: C, 59,28; H, 4,76; N, 3,83,

2-Cloro-5-(4-ciclo-hexil-benzoil)-benzenossulfonamida



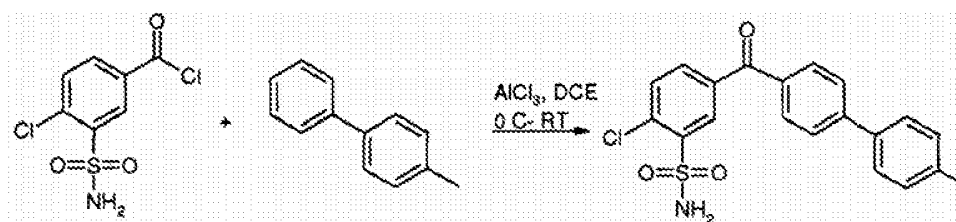
1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,3-1,8 (m, 10H), 2,6-2,7 (br, 1 H), 7,4 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,80 (m, 3H), 7,88-7,92 (m, 1 H), 8,28 (d, 1 H, J = 2 Hz). MS (m/z): 376 (M-1). Análise calculada para $C_{19}H_{20}ClNO_3S$: C, 60,39; H, 5,33; N, 3,71, Encontrada: C, 60,53; H, 5,08; N, 3,46.

5-(Bifenil-4-carbonil)-2-cloro-benzenossulfonamida



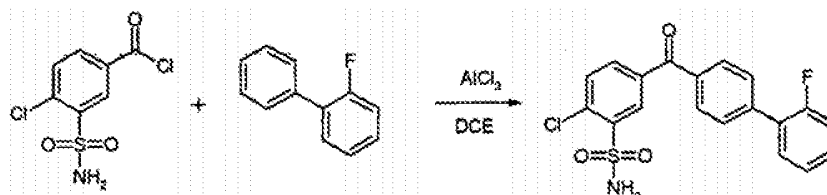
MS (m/z): 370 (M-1).

2-Cloro-5-(4'-metil-bifenil-4-carbonil)-benzenossulfonamida



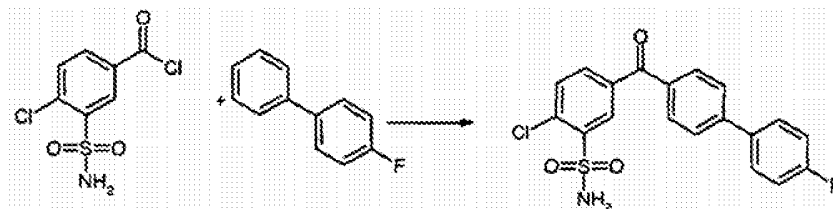
MS (m/z): 384 (M-1). Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Encontrada: C, 61,92; H, 3,91; N, 3,54.

2-Cloro-5-(2'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-benzenossulfonamida



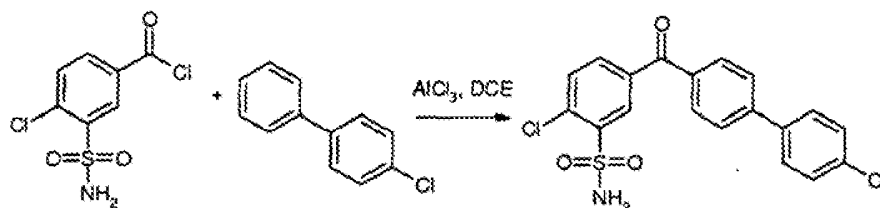
MS (m/z): 388 (M-1). Análise calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3\text{S}$: C, 58,54; H, 3,36; N, 3,59. Encontrada: C, 58,31; H, 3,50; N, 3,52.

2-Cloro-5-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-benzenossulfonamida



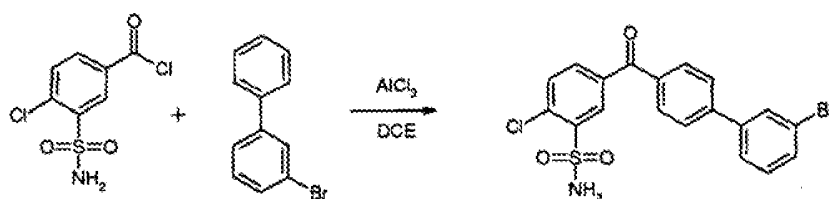
MS (m/z): 388 (M-1). Análise calculada para $C_{19}H_{13}ClNO_3S$: C, 58,54; H, 3,36; N, 3,59, Encontrada: C, 57,7; H, 3,23; N, 3,46.

2-Cloro-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)-benzenossulfonamida



MS (m/z): 405 (M-1). Análise calculada para $C_{19}H_{13}Cl_2NO_3S$: C, 56,17; H, 3,22; N, 3,45. Encontrada: C, 55,99; H, 2,92; N, 3,41.

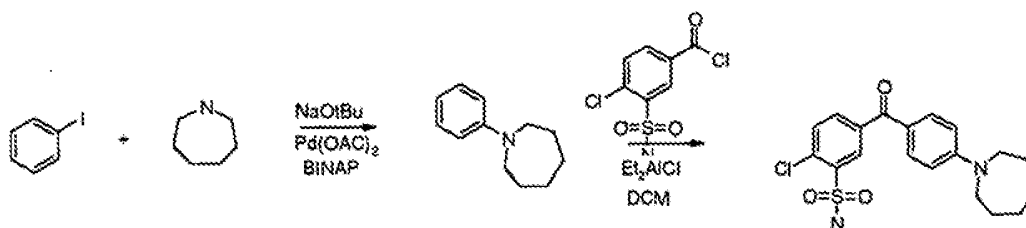
5-(3'-Bromo-bifenil-4-carbonil)-2-cloro-benzenossulfonamida



MS (m/z): 448 (M-1). Análise calculada para

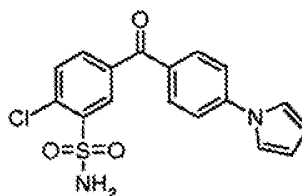
$C_{19}H_{13}BrClNO_3S$: C, 50,63; H, 2,91; N, 3,11. Encontrada: C, 50,58; H, 2,89; N, 2,86.

5-(4-Azepan-1-il-benzoil)-2-cloro-benzenossulfonamida



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,57 (br, 4H), 1,80 (br, 4H), 3,55 (t, 4H, $J=4$ Hz), 5,18 (s, 2H), 6,90 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,66 (d, 1 H, $J=8$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,88 (d, 1 H, $J=8$ Hz), 8,43 (s, 1 H). MS (m/z): 393 (M+1).
Análise calculada para $C_{19}H_{21}ClN_2O_3S$: C, 58,08; H, 5,39; N, 7,13. Encontrada: C, 58,10; H, 5,21; N, 6,89.

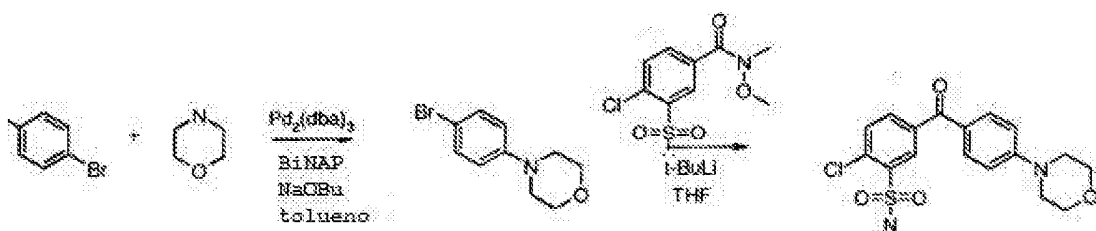
Exemplo 14: Os análogos que se seguem foram preparados pelo método B a não ser no caso de referido em contrário. 2-Cloro-5-(4-pirrol-1-ilbenzoil)-benzenossulfonamida



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,18 (s, 2H), 6,40 (t, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,50 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,7 (d, 1 H, $J=8$ Hz), 7,87 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,98 (dd, 1 H), 8,50 (d, 1 H, $J=2$ Hz). MS (m/z): 359 (M-1). Análises calculadas para

$C_{17}H_{13}ClN_2O_3S$: C, 56,59; H, 3,63; N, 7,76. Encontrada: C, 56,64; H, 3,85; N, 7,36.

Exemplo 15: Os análogos que se seguem foram preparados pelo Método C a não ser no caso de referido em contrário. 2-Cloro-5-(4-morfolin-4-ilbenzoil)-benzenossulfonamida



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,36 (t, 4H, $J=4$ Hz), 3,87 (t, 4H, $J=4$ Hz), 5,18 (s, 2H), 6,90 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,66 (d, 1 H, $J=8$ Hz), 7,75 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,90 (d, 1 H, $J=8$ Hz), 8,43 (s, 1 H). MS (m/z): 381 (M+1).

2-Cloro-5-[4-(2-oxo-azetidín-1-il)-benzoil]-benzenossulfonamida

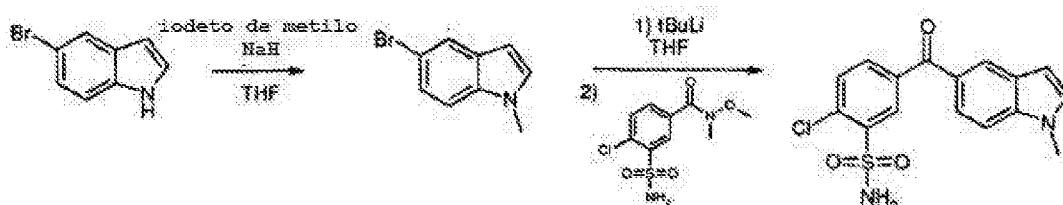
HPLC de Fase Reversa (Nucleosil 100-5 C18, gradiente 10->100% CH_3CN em 5 min) temperatura ambiente = 5,17 minutos. MS (m/z): 365 (M+1).

Preparação de 4-benzil-1-(4-bromo-fenil)-piperidina:

Uma mistura de 1-bromo-4-iodo benzeno (0,500 g), 4-benzilpiperidina (0,25 mL), *terc*-butilato de sódio (0,238 g), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0,016 g) e racemato de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,018

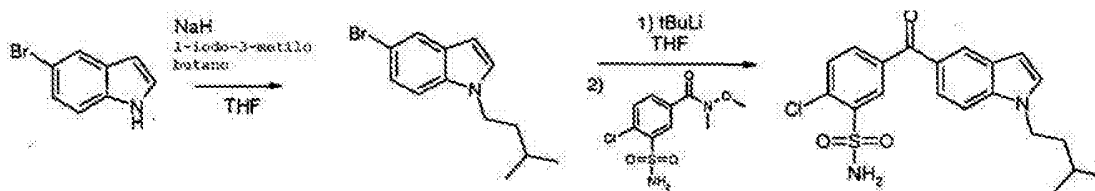
g) é dissolvida em tetra-hidrofurano e é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional é concentrada e o resíduo resultante é transferido para Celite e purificado por cromatografia em sílica gel (4:1 hexanos/acetato de etil) para dar 4-benzil-1-(4-bromo-fenil)-piperidina como um xarope amarelo claro. MS (m/z): 331 (M+1).

2-Cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-carbonil)-benzenossulfonamida



MS (m/z): 347 (M-1). Análise calculada para $C_{16}H_{13}ClN_2O_3S$: C, 55,09; H, 3,76; N, 10,16. Encontrada: C, 54,85; H, 3,58; N, 7,65.

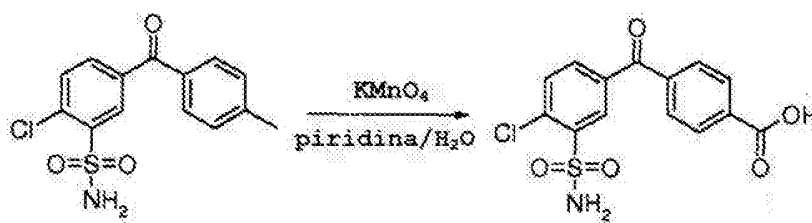
2-Cloro-5-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-5-carbonil]-benzenossulfonamida



MS (m/z): 403 (M-1). Análise calculada para $C_{20}H_{21}ClN_2O_3S$: C, 59,33; H, 5,23; N, 8,76. Encontrada: C, 59,04; H, 5,10; N, 6,91.

Procedimento habitual para a formação de 4-(4-cloro-3-sulfamoil-benzoil)-N-alquil-benzamidas

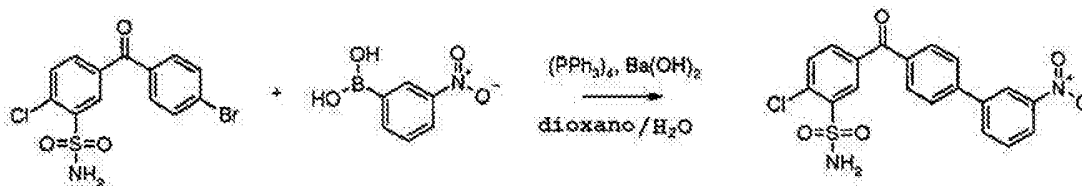
Ácido 4-(4-Cloro-3-sulfamoil-benzoil)-benzóico



Uma mistura de 500 mg de 2-cloro-5-(4-metil-benzoil)-benzenossulfonamida (1,61 mmol, 1 equivalente) em piridina/água (80/20 mL) é refluxada há medida que se adicionam 5 g de permanganato de potássio em porções. Após completar a adição, a reacção é refluxada durante 3 h. a reacção é arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada e o filtrado é concentrado *in vacuo*. O resíduo é acidificado com HCl 1 N, extraído com acetato de etilo e os extractos orgânicos combinados são lavados com uma solução saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de sódio, e concentrados em *vacuo* para dar 450 mg do composto em epígrafe como um branco. MS (m/z): 338 (M-1).

Procedimento habitual para o acoplamento de Suzukis de 5-(4-bromo-benzoil)-2-cloro-benzenossulfonamida

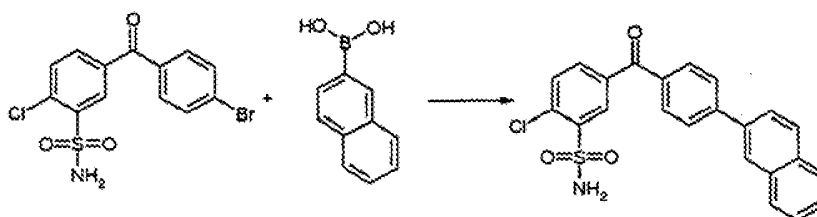
Composto de Referência: 2-Cloro-5-(3'-nitro-bifenil-4-carbonil)-benzenossulfonamida



Uma mistura de 220 mg de 5-(4-bromo-benzoyl)-2-cloro-benzenossulfonamida (0,587 mmol, 1 equivalente), 196 mg ácido de 3-nitrobenzeno borónico (1,174 mmol, 2 equivalente), 556 mg de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (1,761 mmol, 3 equivalente), e 14 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ em dioxano/água desarejado (30 mL/10 mL) é refluxada durante 18 h. A reacção é parada com HCl 1 N e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são secos sobre sulfato de sódio, e concentrados *in vacuo*. Após purificação por cromatografia flash, 50 mg do composto em epígrafe são obtidos como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,2 (br, 2H), 6,18 (br, 1H), 7,02 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,12-7,45 (m, 5H), 7,6-7,8 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 8,41 (s, 1H). MS (m/z): 387 (M+1).

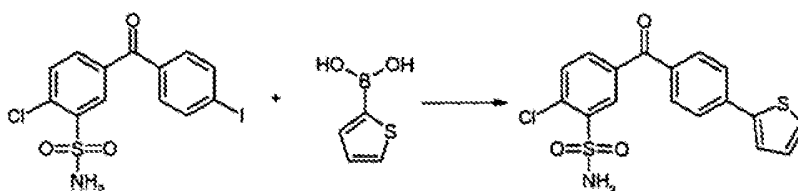
Os compostos que se seguem foram preparados por procedimentos análogos

2-Cloro-5-(4-naftalen-2-il-benzoyl)-benzenossulfonamida



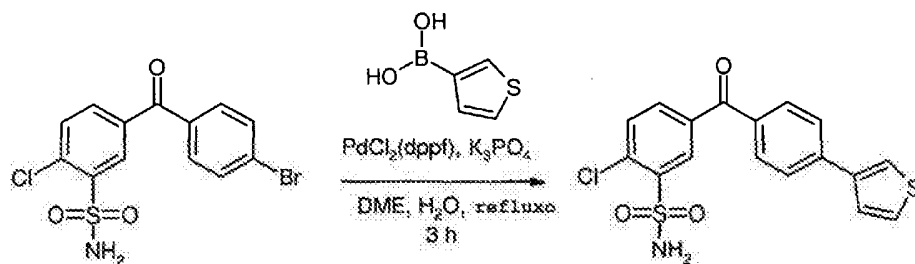
MS (m/z): 420 (M-1). Análise calculada para $C_{23}H_{16}ClNO_3S$: C, 65,48; H, 3,82; N, 3,32. Encontrada: C, 65,19; H, 3,97; N, 3,19, P.F. 193-195°C.

2-Cloro-5-(4-tiofen-2-il-benzoil)-benzenossulfonamida



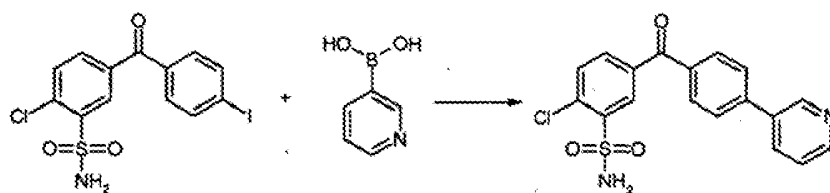
MS (m/z): 376 (M-1). P.F. 146-148 °C.

2-Cloro-5-(4-tiofen-3-il-benzoil)-benzenossulfonamida



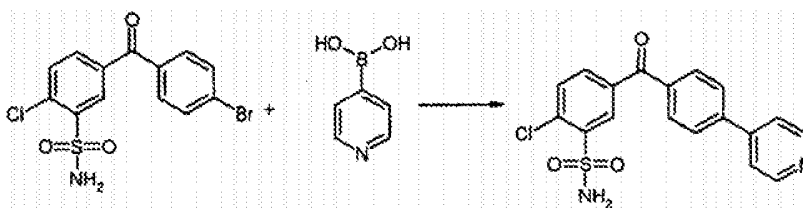
MS (m/z): 376 (M-1). Análise calculada para $C_{17}H_{12}ClNO_3S_2$: C, 54,04; H, 3,2; N, 3,71, Encontrada: C, 54,12; H, 3,09; N, 3,52.

2-Cloro-5-(4-piridin-3-il-benzoil)-benzenossulfonamida



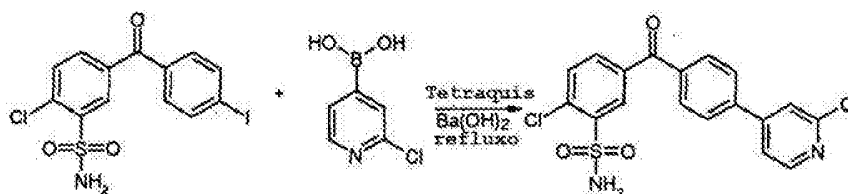
MS (m/z): 371 (M-1). Análise calculada para $C_{18}H_{13}ClN_2O_3S$: C, 57,99; H, 3,51; N, 7,51, Encontrada: C, 58,41; H, 3,49; N, 7,07, P.F. 190-192 °C.

2-Cloro-5-(4-piridin-4-il-benzoil)-benzenossulfonamida



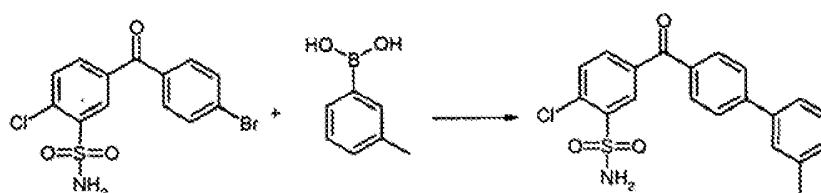
MS (m/z): 371 (M-1).

2-Cloro-5-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-benzoil]-benzenossulfonamida



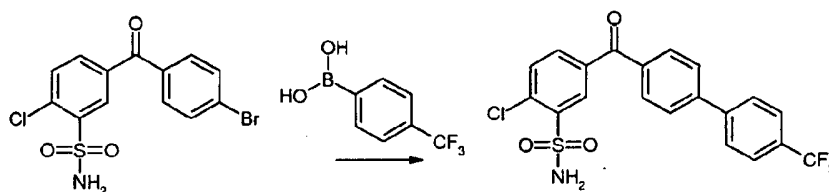
MS (m/z): 406 (M-1). Análise calculada para $C_{18}H_{12}Cl_2N_2O_3S$: C, 53,08; H, 2,97; N, 6,88. Encontrada: C, 52,72; H, 3,10; N, 6,97, P.F. 218-220 °C.

2-Cloro-5-(3'-metil-bifenil-4-carbonil)-benzenossulfonamida



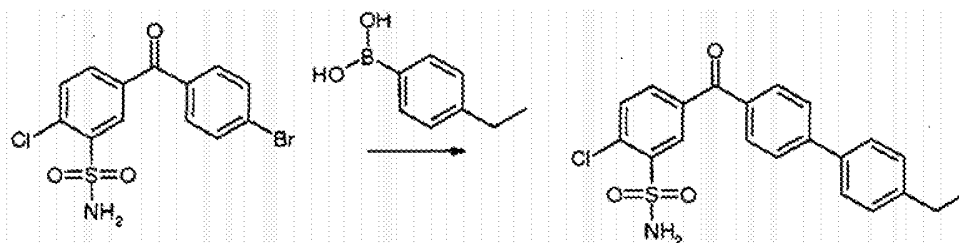
MS (m/z): 384 (M-1). Análise calculada para $C_{20}H_{16}ClNO_3S$: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Encontrada: C, 62,28; H, 3,98; N, 3,45. P.F. 176-178 °C.

2-Cloro-5-(4'-trifluorometil-bifenil-4-carbonil)-benzenossulfonamida



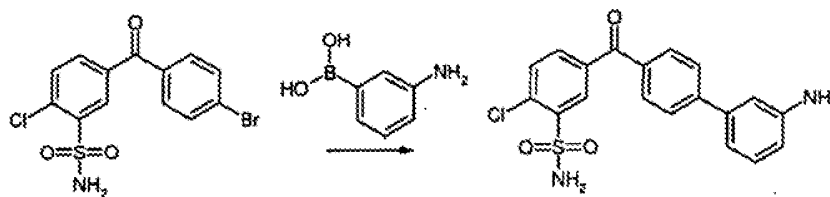
MS (m/z): 438 (M-1). Análise calculada para $C_{20}H_{13}ClF_3NO_3S$: C, 54,62; H, 2,98; N, 3,18. Encontrada: C, 54,63; H, 2,56; N, 3,00. P.F. 117-119 °C.

2-Cloro-5-(4'-etilbifenil-4-carbonil)-benzenossulfonamida



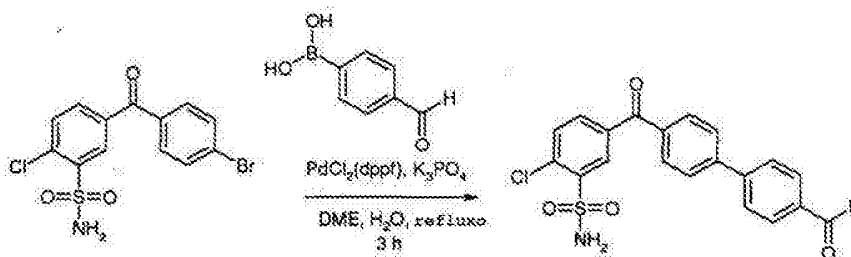
MS (m/z): 398 (M-1). Análise calculada para $C_{21}H_{18}ClNO_3S$: C, 63,07; H, 4,54; N, 3,5. Encontrada: C, 63,14; H, 4,35; N, 3,42.

5-(3'-Amino-bifenil-4-carbonil)-2-cloro-benzenossulfonamida



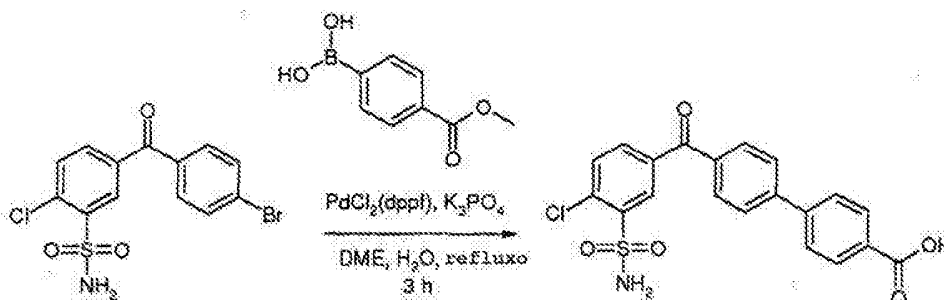
MS (m/z): 385 (M-1). Análise calculada para $C_{19}H_{15}ClN_2O_3S$: C, 58,99; H, 3,91; N, 7,24, Encontrada: C, 59,30; H, 3,78; N, 7,33. P.F. 228-230 °C.

2-Cloro-5-(4'-formil-bifenil-4-carbonil)-benzenossulfonamida



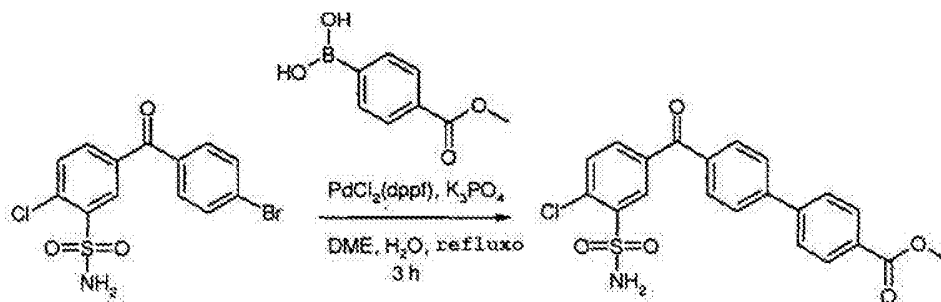
MS (m/z): 398 (M-1).

Ácido 4'-(4-Cloro-3-sulfamoil-benzoil)-bifenil-4-carboxílico



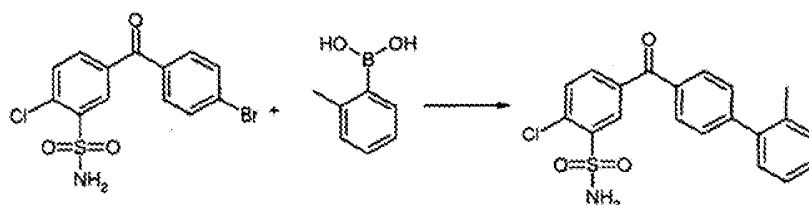
MS (m/z): 414 (M-1). Análise calculada para $C_{20}H_{14}ClNO_5S$: C, 57,76; H, 3,39; N, 3,37. Encontrada: C, 57,45; H, 3,05; N, 3,25.

Éster metílico do ácido 4'-(4-cloro-3-sulfamoil-benzoil)-bifenil-4-carboxílico



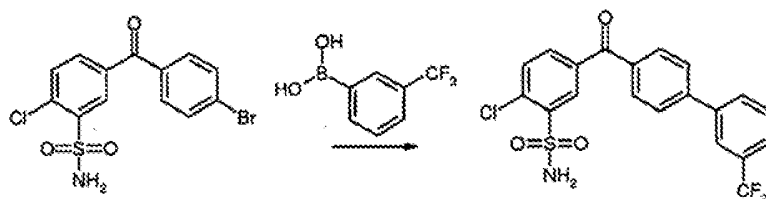
MS (m/z): 428 (M-1). Análise calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5\text{S}_2$: C, 58,67; H, 3,75; N, 3,26. Encontrada: C, 58,29; H, 3,72; N, 3,20.

2-Cloro-5-(2'-metil-bifenil-4-carbonil)-benzenossulfonamida



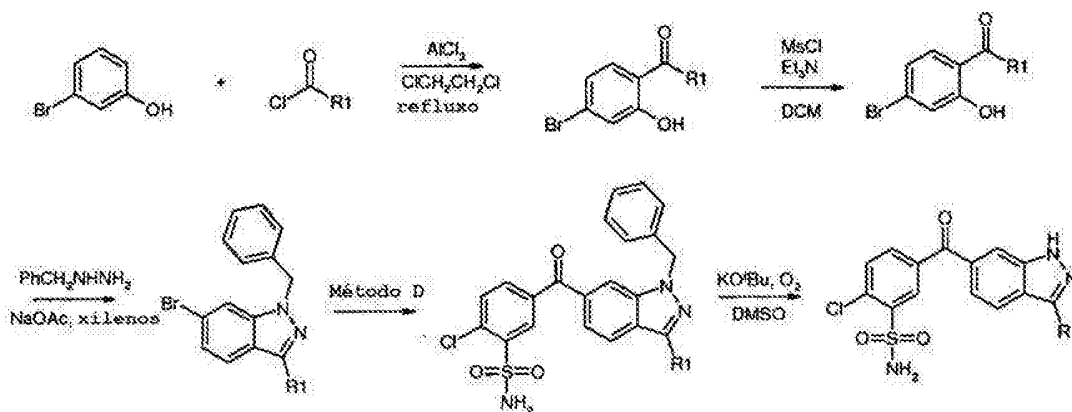
MS (m/z): 384 (M-1). Análise calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Encontrada: C, 62,64; H, 4,18; N, 3,63. P.F. 98-100 °C.

2-Cloro-5-(3'-trifluorometil-bifenil-4-carbonil)-benzenossulfonamida



MS (m/z): 438 (M-1). Análise calculada para $C_{20}H_{13}ClF_3NO_3S$: C, 54,62; H, 2,98; N, 3,18. Encontrada: C, 55,27; H, 2,97; N, 2,84, P.F. 75-77 °C.

Exemplo 16: Síntese geral de análogos de indazol



Procedimento típico para acilação e rearranjo de Fries

A uma solução de 3-bromofenol (1,0 equivalente) em cloreto de metileno (5 vol) é adicionado cloreto de alumínio (1,5 equivalente) seguido por cloreto ácido (1,0 equivalente). A mistura é aquecida ao refluxo durante 2-3 h, arrefecida até à temperatura ambiente, e a mistura é lentamente despejada para dentro de um copo contendo gelo e HCl 2 N e é extraída com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados são secos sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados até um sólido bruto, que é purificado por cromatografia *flash*.

Procedimento geral para a formação de mesilato

A uma solução de fenol (1,0 equivalente) em

diclorometano (5 vol) é adicionada trietilamina (2,0 equivalente). A solução resultante é arrefecida a 0 °C e é adicionado cloreto de metilsulfonilo (1,1 equivalente) gota a gota. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante (30 minutos a 18 h), despejada sobre HCl 1 N e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos combinados são secos sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados para dar o produto bruto, que é purificado por cromatografia *flash*.

Procedimento geral para a formação de indazol

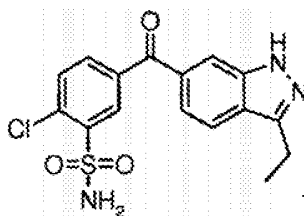
O mesilato (1,0 equivalente) é combinado com o sal de HCl de benzilo hidrazina (1,5 equivalente) e acetato de sódio (3,0 equivalente) em xilenos (6 vol). A mistura é aquecida ao refluxo num equipamento Dean-Stark até estar completa. A reacção é arrefecida até à temperatura ambiente, despejada sobre HCl 1 N e extraída com tolueno. Os extractos orgânicos combinados são secos sobre sulfato de sódio e concentrados para dar o indazol bruto que é purificado por cromatografia *flash*.

Procedimento geral for N-desbenzilação

Benzil-indazol é dissolvido em sulfóxido de dimetilo e é adicionado *terc*-butóxido de potássio (solução 1 M em tetra-hidrofurano) à temperatura ambiente. Em seguida é feito borbulhar oxigénio na solução durante 5 minutos. A reacção é deixada a agitar à temperatura ambiente durante 18 h. A reacção é parada com solução

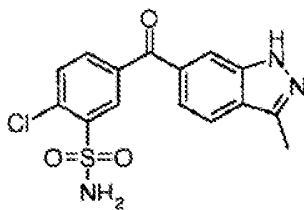
aquosa saturada de cloreto de amônio em seguida é extraída três vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são secos sobre sulfato de sódio, e concentrados. Purificação por cromatografia *flash* originou o indazol desprotegido.

Exemplo 17: 2-Cloro-5-(3-etil-1H-indazol-6-carbonil)-benzenossulfonamida



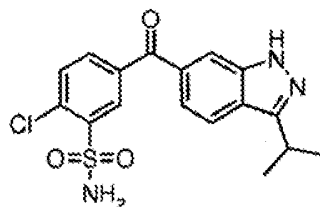
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (t, 3H, $J = 8$ Hz), 3,06 (q, 2H, $J = 8$ Hz), 5,24 (2H), 7,57 (d, 1 H, $J = 0,16$ Hz), 7,71 (d, 1 H, $J = 0,16$ Hz), 7,86-7,82 (m, 4H), 8,52 (s, 1 H). MS (m/z): 364 (M+1).

Exemplo 18: 2-Cloro-5-(3-metil-1H-indazol-6-carbonil)-benzenossulfonamida



^1H NMR (400 MHz, MeOD). δ 2,61 (s, 3H), 7,54 (m, 1 H), 7,78 (1 H), 7,88 (1 H), 7,98 (1 H), 8,48 (1 s, 1 H). MS (m/z): 350 (M+1).

Exemplo 19: 2-Cloro-5-(3-isopropil-1H-indazol-6-carbonil)-benzenossulfonamida

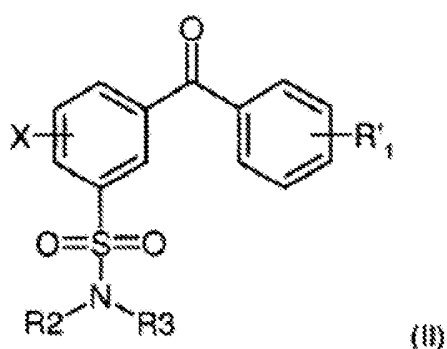


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (d, 6H, $J = 8$ Hz), 3,47 (m, 1H), 5,24 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7,71 (d, 1 H, $J = 4$ Hz), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,01 (d, 1 H, $J = 4$ Hz), 8,52 (s, 1 H). MS (m/z): 378 (M+1).

Lisboa, 6 de novembro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula II



em que R'₁ é seleccionado de (C₃-C₇)-cicloalquilo, HC(O)-, heteroarilo de (5-9) membros, ou heterocicloalquilo de (4-9) membros, ou (C₆-C₁₂) arilo, os referidos (C₆-C₁₂) arilo, heteroarilo de (5-9) membros, e ou heterocicloalquilo de (4-9) membros são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes seleccionados de hidroxil, halogéneo, (C₁-C₇)-alquilo, carboxilo, (C₁-C₇)-alcoxicarbonilo, e HC(O)-;

R₂ e R₃ são hidrogénio;

X é halogéneo, ou (C₁-C₇)-alcoxi;

"arilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos que pode ser um anel aromático único, ou anéis aromáticos múltiplos que são fundidos em conjunto ou ligados de modo covalente;

"heterocicloalquilo" ou "heterociclo" refere-se a um grupo heterocíclico não aromático, opcionalmente substituído, completamente saturado, parcialmente saturado, ou insaturado, que pode ser fundido, pendente, ou spiro, e que tem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo um átomo de carbono em que cada anel do grupo heterocíclico que contém um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos seleccionados de átomos azoto, oxigénio e enxofre, em que o $-CH_2-$ no anel pode ser substituído com um grupo $-C(O)-$, e o heteroátomo enxofre pode também opcionalmente ser oxidado em grupos $S(O)$ ou $S(O)_2$ e em que, no sistema de anéis fundidos, um anel pode ser anel heterocíclico não aromático, e o(s) outro(s) anel(is) pode ser cicloalquilo, arilo, ou heteroarilo;

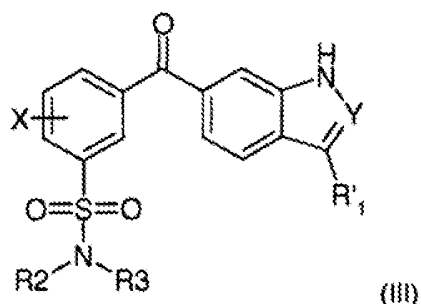
"cicloalquilo" refere-se a grupos saturado monocíclico ou bicíclico hidrocarbonetos; e

"heteroarilo" refere-se a um sistema aromático de anéis, monocíclico ou bicíclico, ciano 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O, ou S;

ou

um seu sal, ou um seu isómero óptico farmacologicamente aceitável; ou uma mistura de isómeros ópticos.

2. Composto de fórmula (III)



em que R'_1 é seleccionado de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, $R_5C(O)-$, R_6SO_2- , $(R_7)NH-C(O)-$, ou $(R_8)(R_9)N-$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o referido arilo, heteroarilo, e heterocicloalquilo são opcionalmente substituído por um ou dois substituintes seleccionados de alquil- SO_2- , alquil- $C(O)-$, heterocicloalquil-alquil-, alquil-alcoxi-, alcoxi-, alquilo, arilo, cicloalquilo, halogéneo, alcoxi-alquil-, alquil- $O-C(O)-$, cicloalquil-alquil-, dialquilamino-alcoxi-, e dialquilamino-alquil-;

em que R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e R_9 são independentemente alquilo ou arilo, cada um dos quais é opcionalmente substituído por de um a cinco substituintes seleccionados do grupo constituído por (C_1-C_7) -alquilo, halogéneo, hidroxilo, (C_1-C_7) -alcoxi, e arilo;

R_2 e R_3 são hidrogénio;

X é seleccionado de hidrogénio, ciano, halogéneo, nitro, alquil- $S-$, alquil- $SO-$, alquil- SO_2- , H_2N-SO_2- , $R_5-C(O)-$, alquilo,

ou R_4-O , em que R_4 e R_5 são independentemente alquilo ou

arilo cada um dos quais é opcionalmente substituído por substituintes seleccionados do grupo constituído por (C₁-C₇)-alquilo, halogéneo, hidroxí, (C₁-C₇)-alcoxi, e arilo;

Y é C ou N;

"arilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos tendo 6-20 átomos de carbono que podem ser um anel aromático único, ou anéis aromáticos múltiplos que são fundidos em conjunto ou ligados de modo covalente "heterocicloalquilo" ou "heterociclo" refere-se a um grupo heterocíclico não aromático completamente saturado, parcialmente saturado, ou insaturado, que pode ser fundido, pendente, ou *spiro*, e que tem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo um átomo de carbono em que cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos seleccionados de átomos de azoto, oxigénio e enxofre, em que o -CH₂- no anel pode ser substituído com a grupo -C(O)-, e heteroátomo enxofre pode também ser opcionalmente oxidado a grupos S(O) ou S(O)₂ e em que, no sistema de anéis fundidos, um anel pode ser um anel heterocíclico não aromático, e o(s) outro(s) anel(eis) pode(m) ser cicloalquilo, arilo, ou heteroarilo;

"cicloalquilo" refere-se a grupos hidrocarbonetos saturados monocíclico, bicíclico ou tricíclico; e "heteroarilo" refere-se a um sistema aromático de anéis de 5-14 membros, monocíclico ou bicíclico ou policíclico fundido, tendo 1 a

8 heteroátomos seleccionado de N, O ou S;

ou

um seu sal, ou um seu isómero óptico farmacologicamente aceitável; ou uma mistura de isómeros ópticos.

3. Composto da reivindicação 2, em que R'₁ é seleccionado de hidrogénio, (C₁-C₄)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilo, heteroarilo de (5-9) membros, (C₃-C₇)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquil-, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo constituído por (C₁-C₄)-alquil-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-C(O)-, heterocicloalquil-(C₁-C₄)-alquilo-de (5-9) membros, (C₁-C₄)-alquil-(C₁-C₄)-alcoxi-, (C₁-C₄)-alcoxi-, (C₁-C₄)-alquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, halogéneo, (C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₄)-alquil-, (C₁-C₄)-alquil-O-C(O)-, (C₁-C₄)-dialquilamino-(C₁-C₄)-alcoxi-, e (C₁-C₄) dialquilamino-(C₁-C₄)-alquil-;

R₂ e R₃ são hidrogénio;

X é hidrogénio, halogéneo, ou (C₁-C₇)-alquilo; ou

um seu sal, ou um seu isómero óptico farmacologicamente aceitável; ou uma mistura de isómeros ópticos.

4. Composto da reivindicação 2, em que R'₁ é hidrogénio, (C₁-C₄)-alquilo, fenilo, piridina, a referida piridina é opcionalmente substituída por um ou mais subs-

tituintes seleccionados de (C₃-C₇)-cicloalquilo, (C₁-C₄)-alquilo, halogéneo, (C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₄)-alquil-, heterocicloalquil-(C₁-C₄)-alquil- de (5-9) membros, heterocicloalquil-(C₁-C₄)-alcoxi- de (5-9) membros, e (C₁-C₄)-dialquilamino-(C₁-C₄)-alquil-; R₂ e R₃ são hidrogénio; X é halogéneo; Y é C ou N; ou um seu sal farmacologicamente aceitável, ou um seu isómero óptico; ou uma mistura de isómeros ópticos.

5. Composição farmacêutica, compreendendo:

uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto da reivindicação 1 ou 2 e

um ou mais farmacologicamente aceitáveis veículos.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, compreendendo adicionalmente um ou mais agentes terapêuticamente activos seleccionados de 1) antagonistas do receptor de AT₁ seleccionados do grupo constituído por abitesartan, benzosartan, candesartan, elisartan, embusartan, enoltasartan, eprosartan, fonsartan, forasartan, glicilosartan, irbesartan, isoteolino, losartan, milfasartan, olmesartan, opomisartan, prazosartan, ripisartan, saprisartan, saralasin, sarmesina, taso-sartan, telmisartan, valsartan, zolasartan; Kissei KRH-94, Lusofarmaco LR- B/057, Lusofarmaco LR-B/081, Lusofarmaco LR B/087, Searle SC-52458, Sankyo CS- 866, Takeda TAK-536, Uriach UR-7247, A-81282, A-81988, BIBR-363, BIBS39, BIBS-

222, BMS-180560, BMS-184698, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, GA-0056, E-4177, EMD-66397, EMD-73495, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, KR1-1177, KT3-671, KW-3433, L-158809, L-158978, L-159282, L-159689, L-159874, L-161177, L-162154, L-162234, L-162441, L-163007, L-163017, LY-235656, LY-285434, LY-301875, LY-302289, LY-315995, ME-3221, PD-123177, PD-123319, PD-150304, RG-13647, RWJ- 38970, RWJ-46458, S-8307, S-8308, SL-91.0102, U-96849, U-97018, UP-269-6, UP- 275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, WK-1360, X-6803, XH-148, XR-510, YM-358, YM-31472, ZD-6888, ZD-7155 e ZD-8731 os quais são todos conhecidos *per se*, ou quaisquer dos sais ou solvatos fisiologicamente compatíveis destes; 2) antagonistas de adrenoreceptores alfa não selectivos, e.g. tolazolina ou fenoxibenzamina; 3) antagonistas de adrenoreceptores alfa selectivos, e.g. doxazosina, prazosina, terazosina ou urapidil; antagonistas de adrenoreceptores beta, e.g. acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol; 4) mistura de antagonistas de adrenoreceptores alfa e beta, e.g. carvedilol ou labetalol; bloqueadores ganglionares, e.g. reserpina ou guanetidina; 5) agonistas de adrenoreceptores alfa 2 (incluindo agonistas de adrenoreceptor alfa 2 de acção central), e.g. clonidina, guanfacina, guanabenz metildopa e moxonidina; 6) inibidores de renina,

e.g. aliscireno; 7) inibidores de ACE, e.g. benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, quinapril, perindopril, ramipril, espirapril ou trandolapril; 8) antagonistas de receptores de endotelina mistos ou selectivos e.g. atrasentan, bosentano, clazosentan, darusentan, sitaxentan, tezosentan, BMS-193884 ou J-104132; vasodiladores directo, e.g. diazóxido, di-hidralazina, hidralazina ou minoxidil; 9) inibidores duplos da mistura ACE/NEP, e.g. omapatrilato; inibidores de ECE, e.g. FR-901533; PD-069185; CGS-26303; CGS-34043; CGS-35066; CGS-30084; CGS-35066; SM-19712; Ro0677447; 10) inibidores selectivos de NEP; 11) antagonistas da vasopressina; 12) antagonistas do receptor de aldosterona, e.g. eplerenon; 13) inibidores de aldosterona; 14) vacina contra angiotensina; 15) antagonistas do receptor de urotensina II; e 16) um agente anti-inflamatório e um agente anti-reumatóide.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, compreendendo adicionalmente:

um ou mais agentes terapêuticamente activos seleccionados de; inibidores de aromatase; anti-estrogénios; inibidores de topoisomerase I; inibidores de topoisomerase II; compostos activos de microtúbulos; compostos de alquilação; inibidores de histona desacetilase; compostos que induzem processos de diferenciação celular; inibidores de ciclooxigenase; inibidores de MMP; inibidores de mTOR; antineoplásicos

antimetabolitos; compostos platino; compostos que se dirigem/diminuem a actividade de uma proteína ou quinase lipídica e outros compostos antiangiogénicos; compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de uma proteína ou fosfatase lipídica; agonistas de gonadorelina; antiandrogénios; inibidores de metionina aminopeptidase; bifosfonatos; modificadores da resposta biológica; anticorpos antiproliferativos; inibidores de heparanase; inibidores de isoformas oncogénicas Ras; inibidores de telomerase; inibidores de proteasoma; compostos utilizados no tratamento de neoplasias hematológicas; compostos que se dirigem, diminuem ou inibem a actividade de Flt-3; inibidores de Hsp90 tal como 17-AAG (17-alilamino-geldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inibidores da proteína do feixe de quinesina, proteína do feixe de cinesina tal como SB715992 ou SB743921 de Glaxo-SmithKline, ou pentamidina/cloropromazina de CombintoRx; inibidores de MEK tal como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer e leucovorin.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 para ser utilizado como um medicamento.

9. Utilização de um composto de acordo com a

reivindicação 1 ou 2, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma distúrbio ou doença num sujeito, mediada por MMP-2, e/ou MMP-8, e/ou MMP-9, e/ou MMP-12 e/ou MMP-13.

10. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, ou 6 ou 7 para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma distúrbio ou doença num sujeito, mediada por MMP-2, e/ou MMP-8, e/ou MMP-9, e/ou MMP-12 e/ou MMP-13.

11. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, em que a distúrbio ou a doença é seleccionada do grupo constituído por Síndrome de Alport, asma, rinite, doenças pulmonares obstrutivas crónicas (DPOC), artrite, aterosclerose e restenose, invasão tumoral e metástase, doenças que envolvem a destruição de tecido, afrouzamento da prótese da articulação da anca, doença periodontal, doença fibrótica, infarto e doenças do coração, fibrose hepática e renal, endometriose, doenças relacionadas com o enfraquecimento da matriz extracelular, insuficiência cardíaca, aneurisma da aorta, doenças relacionados com o SNC, tal como doença de Alzheimer, e Esclerose Múltipla (EM), doenças hematológicas.

Lisboa, 6 de novembro de 2014

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 6500983 B, Kottirsch
- US 6277987 B
- US 6410580 B, Kukkola
- EP 1288199 A2
- US 20040077595 A, Cheng
- US 10656838 B
- EP 039051 A, Sloan and Little
- US 4659516 A
- US 4636505 A
- US 4100274 A
- US 5843901 A
- WO 9917804 A1
- US 5010099 A
- WO 9810121 A
- US 6194181 B
- WO 9825929 A
- WO 9808849 A
- WO 9943653 A
- WO 9822461 A
- WO 0031247 A
- WO 0222577 A 1
- US 5093330 A
- WO 0009495 A
- WO 9702266 A
- EP 0564409 A
- WO 9903854 A
- EP 0520722 A
- EP 0566226 A
- EP 0787722 A
- EP 0837063 A
- US 5747498 A
- WO 9810767 A
- WO 9730034 A
- WO 9749688 A
- WO 9738983 A
- WO 9630347 A
- WO 9633980 A
- WO 9503283 A
- WO 03013541 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- **BALBIN et al.** Collagenase 2 (MMP-8) expression in murine tissue-remodeling processes, analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus. *J. Biol. Chem.*, 1998, vol. 273 (37), 23959-23968
- **P. G. MITCHELL et al.** Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest*, 01 February 1996, vol. 97 (3), 761-768
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, 1985
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Printing Company, 1990, 1289-1329
- *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. W.B. Saunders Co, 1988
- *The Practice of Medicinal Chemistry*. Academic Press, 2001
- **WERMUTH**. *The Practice of Medicinal Chemistry*. Academic Press, 2001
- **BUNDGAARD**. *J. Med. Chem.*, 1989, 2503
- **BUNDGAARD**. *Design of Prodrugs*. Elsevier, 1985
- **M. STAHL-BACKDAHL et al.** *Lab. Invest*, 1997, vol. 76 (5), 717-728
- **JOHANSSON et al.** *Dev. Dyn.*, 1997, vol. 208 (3), 387-397
- **D. WERNICKE et al.** *J. Rheumatol.*, 1996, vol. 23, 590-595
- **P. G. MITCHELL et al.** *J. Clin. Invest*, 1996, vol. 97 (3), 761-768
- **O. LINDY et al.** *Arthritis Rheum.*, 1997, vol. 40 (8), 1391-1399
- **S. IMAI et al.** *J. Bone Joint Surg. Br.*, 1998, vol. 80 (4), 701-710
- **V. J. UITTO et al.** *Am. J. Pathol.*, 1988, vol. 152 (6), 1489-1499
- **M. VAALAMO et al.** *J. Invest. Dermatol.*, 1997, vol. 109 (1), 96-101
- **MCOMIE**. *Protective Groups in Organic Chemistry*. Plenum Press, 1973
- **GREENE ; WUTS**. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley and Sons, Inc, 1999
- **JENS T. CARSTENSEN**. *Drug Stability: Principles & Practice*. Marcel Dekker, 1995, 379-80
- *Mediators of Inflamm.*, 1992, vol. 1, 273-279