



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

**(51) Classificação Internacional: (Ed. 6 )**

C07C311/06      A    C07D285/06      B

C07C311/13 B C07D295/12 B

C07C259/06 B A61K031/18 B

**(22) Data de depósito:** 1995.06.22

**(30) Prioridade:** 1994.06.22 GB 9412514  
1995.03.24 GB 9506107

**(43) Data de publicação do pedido:**  
1997.04.09

**(45) Data e BPI da concessão:**  
2000.04.05

**(73) Titular(es):**

**BRITISH BIOTECH PHARMACEUTICALS LIMITED**  
**WATLINGTON ROAD, COWLEY, OXFORD OX4 5LY, INGLATERRA**  
**GB**

**(72) Inventor(es):**

A. MILLER  
M. WHITTAKER  
R.P. BECKETT

GB  
GB  
GB

**(74) Mandatário(s):**

**JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ**  
**RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA** PT

**(54) Epígrafe:** INIBIDORES DE METALOPROTEINASES

**(57) Resumo:**





## DESCRIÇÃO

### **"INIBIDORES DE METALOPROTEINASES"**

A presente invenção refere-se a derivados do ácido hidroxâmico terapeuticamente activos, a processos para a sua preparação, a composições farmacêuticas contendo-os, e ao uso de tais compostos na medicina. Em particular, os compostos são inibidores de metaloproteinases envolvidas na degradação de tecidos.

#### Bases da Invenção

Pensa-se que compostos que têm a propriedade de inibirem a acção de metaloproteinases envolvidas na ruptura de tecidos conjuntivos tais como collagenase, estromelisina e gelatinase (conhecidas como "metaloproteinases matriciais", e aqui referidas como MMPs) são potencialmente úteis para tratamento ou profilaxia de condições envolvendo tal ruptura de tecidos, por exemplo artrite reumatóide, osteoartrite, osteopenias tais como osteoporose, periodontite, gengivite, ulceração epidérmica córnea ou gástrica, e metástase, invasão e crescimento de tumor. Os inibidores de MMP são também de valor potencial no tratamento de desordens neuroinflamatórias, incluindo aquelas envolvendo degradação de mielina, por exemplo esclerose múltipla, bem como na gestão de doenças dependentes de angiogénese, que incluem condições artríticas e crescimento de tumor sólido bem como psoríase, retinopias proliferativas, glaucoma neovascular, tumores oculares, angiofibromas e hemangiomas.

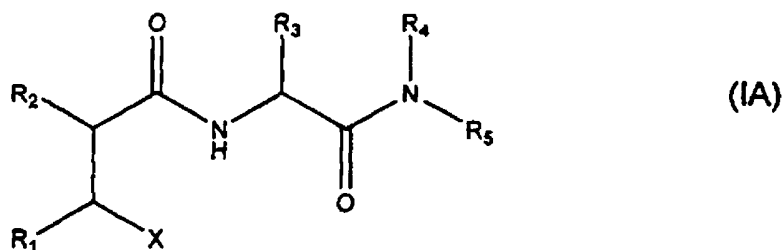
As metaloproteinases são caracterizadas pela presença na estrutura



de um ião zinco (II) no centro activo. Sabe-se que existe uma série de enzimas de metaloproteinase que inclui collagenase fibroblasto (Tipo 1), PMN-collagenase, 72 kDa-gelatinase, 92 kDa-gelatinase, estromelisina, estromelisina-2 e PUMP-1 (L.M. Matrisian, *Trends in Genetics*, 1990, 6, 121-125).

Muitos dos inibidores de MMP conhecidos são derivados de peptídeo, baseados em aminoácidos que correm naturalmente, e são análogos do centro de clivagem na molécula de colagénio. Um artigo recente por Chapman *et al.* (J. Med. Chem. 1993, 36, 4293-4301) divulga algumas descobertas gerais de estrutura/actividade numa série de peptídeos N-carboxialquilo. Outros inibidores de MMP conhecidos têm uma estrutura menos peptídica, e podem mais convenientemente ser vistos como pseudopeptídeos ou miméticos de peptídeos. Tais compostos têm geralmente um grupo funcional capaz de se ligar ao centro de zinco (II) na MMP, e classes conhecidas incluem aquelas nas quais o grupo de ligação ao zinco é um ácido hidroxâmico, ácido carboxílico, sulfidrilo, e grupos de fósforo oxigenados (por exemplo ácido fosfínico e ácido fosfónico).

Duas classes conhecidas de pseudopeptídeos ou miméticos de peptídeos inibidores de MMP têm um grupo de ácido hidroxâmico e um grupo carboxílico respectivamente como grupos de ligação ao zinco. Com poucas excepções, tais MMPs conhecidas podem ser representadas pela fórmula estrutural (IA)



na qual X é o grupo de ácido hidroxâmico (-CONHOH) ou de ácido carboxílico



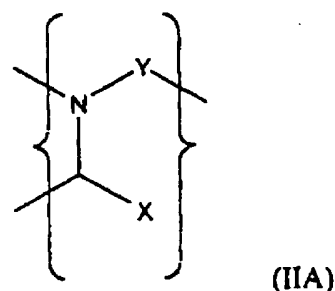
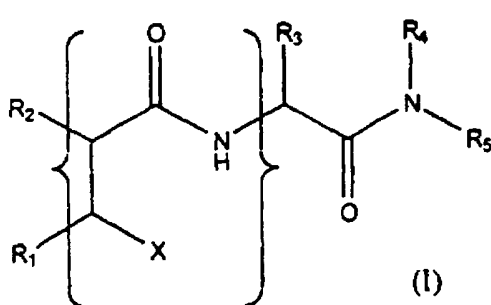
(-COOH) que se liga ao zinco e os grupos  $R_1$  a  $R_5$  variam em conformidade com as divulgações da arte prévia específicas de tais compostos. As seguintes publicações de patentes revelam inibidores de MMP à base de ácido hidroxâmico e/ou à base de ácido carboxílico:

E.U. 4599361 (Searle)  
EP-A-2321081 (ICI)  
EP-A-0236872 (Roche)  
EP-A-0274453 (Bellon)  
WO 90/05716 (British Bio-technology)  
WO 90/05719 (British Bio-technology)  
WO 91/02716 (British Bio-technology)  
WO 92/09563 (Glycomed)  
E.U. 5183900 (Glycomed)  
E.U. 5270326 (Glycomed)  
WO 92/17460 (SmithKline Beecham)  
EP-A-0489577 (Celltech)  
EP-A-0489579 (Celltech)  
EP-A-0497192 (Roche)  
E.U. 5256657 (Sterling Winthrop)  
WO 92/13831 (British Bio-technology)  
WO 92/22523 (Research Corporation Technologies)  
WO 93/09090 (Yamanouchi)  
WO 93/09097 (Sankyo)  
WO 93/20047 (British Bio-technology)  
WO 93/24449 (Celltech)  
WO 93/24475 (Celltech)  
EP-A-0574758 (Roche)  
WO 94/02447 (British Biotech)  
WO 94/02446 (British Biotech)

*[Handwritten signature]*

### Breve Descrição da Invenção

A presente invenção torna disponível uma nova classe de inibidores de MMP, relacionados com aqueles de fórmula geral (I) conhecidos das publicações de patentes acima indicadas por também terem grupos de ácido hidroxâmico ou de ácido carboxílico que se ligam ao zinco, mas incorporando uma alteração estrutural importante na “espinha dorsal”. Nos compostos desta invenção a porção da “espinha dorsal” correspondente à porção entre parêntesis da fórmula geral (I) pode ser representada pela fórmula parcial (IIA):



onde Y é um grupo sulfonilo (-S(=O)<sub>2</sub>-).

Uma outra vantagem dos compostos da presente invenção é que eles inibem a produção da citocina pro-inflamatória TNF.

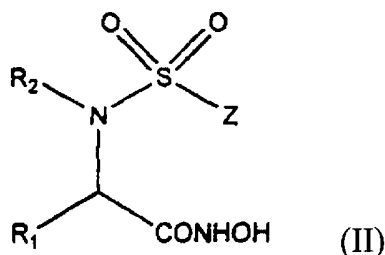
### Publicação de Patente Relacionada

A EP-A-0606046 (Ciba-Geigy), publicada a 13 de Julho de 1994, revela compostos que também têm a estrutura parcial (IIA) onde Y é um grupo sulfonilo.



### Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção proporciona um composto de fórmula geral  
(II)



na qual

$\text{R}_1$  representa a cadeia lateral característica de um aminoácido alfa natural, na qual qualquer grupo funcional presente pode estar protegido, ou

um grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alcenilo  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , fenilo, fenilo substituído, fenil(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), fenil(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) substituído, heterociclilo, heterociclilo substituído, heterociclil(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), ou heterociclil(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) substituído;

um grupo  $\text{BSO}_n\text{A-}$  no qual  $n$  é 0, 1 ou 2 e B é hidrogénio ou um grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fenilo, fenilo substituído, heterociclilo, heterociclilo substituído, acilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fenacilo ou fenacilo substituído, e A representa um grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , aril(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ );

um aminoalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , mercaptoalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  ou carboxi(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) em que os grupos amino, hidroxí, mercapto ou carboxilo são opcionalmente protegidos ou o grupo carboxilo amidado; ou



um grupo alquilo  $C_1-C_6$  substituído por maleimido, succinimido, naftalimido, 2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]isoquinol-2-ilo, carbamoilo, pirrolidino ou morfolino;

$R_2$  representa (i) um grupo  $Z^1-Q-W-$ , ou (ii)  $(Z^1-Q-W)_2CH-$  no qual os dois grupos  $Z^1-Q-W-$  presentes podem ser iguais ou diferentes, e no qual, em ambos os casos (i) e (ii):

$Z^1$  representa hidrogénio ou um grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo não aromático, cicloalquilo, ou cicloalcenilo opcionalmente substituído, e

$-Q-W-$  juntos representam uma ligação, ou

$Q$  representa uma ligação ou  $-O-$  ou  $-S-$  e  $W$  representa um grupo alquilo bivalente  $C_1-C_{20}$  linear ou ramificado ou alcenilo  $C_2-C_{20}$  que

(a) pode ser interrompido por uma ou mais ligações éter ou tioéter não adjacentes ou grupos  $-N(R_x)-$  nos quais  $R_x$  é hidrogénio, ou alquilo  $C_1-C_6$ , e/ou

(b) pode transportar um ou mais substituintes seleccionados de  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-O(Alq)$ ,  $-S(Alq)$ , halogéneo,  $-NH_2$ ,  $-NH(Alq)$ ,  $-N(Alq)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(Alq)$ ,  $-CO(Alq)$ ,  $-CHO$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(Alq)$ ,  $-CON(Alq)_2$ ,  $-(Alq)OH$ ,  $-(Alq)SH$ , e  $-NHCO(Alq)$  onde  $Alq$  representa alquilo  $C_1-C_6$ ;

$Z$  representa um grupo  $R_2$  conforme acima definido COM A CONDIÇÃO



QUE Z não seja um grupo arilo ou heteroarilo;

ou um sal, hidrato ou solvato dos mesmos.

Um subconjunto particular dos compostos da presente invenção são aqueles com a fórmula (II) acima na qual

R<sub>2</sub> representa (i) um grupo Ar-Q-W no qual Ar representa arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído, Q representa uma ligação ou -O- ou -S-, e W representa uma metade alquilo bivalente C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> de cadeia linear ou ramificada que pode transportar um ou mais substituintes seleccionados de OH, OMe, halogéneo, NH<sub>2</sub>, NMeH, NMe<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, COMe, CHO, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, NHCOMe; (ii) um grupo heterociclil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou cicloalcenil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); ou (iii) uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> linear saturado ou insaturado, cuja cadeia

(a) pode ser interrompida por um ou mais átomos de -O- ou -S- não adjacentes ou grupos -N(R<sub>x</sub>)- onde R<sub>x</sub> é hidrogénio, metilo ou etilo, e/ou

(b) pode ser substituída com um ou mais grupos seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, OMe, halogéneo, NH<sub>2</sub>, NMeH, NMe<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, COMe, CHO, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, NHCOMe,

desde que o comprimento máximo da cadeia não seja superior a 28 átomos de C, O, S e N; e



Z representa:

(A) um grupo cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalcenilo não aromático  $C_4-C_8$ , ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos; ou

(B) um grupo de fórmula  $-CHR_3R_4$  na qual  $R_3$  e  $R_4$  representam separadamente

hidrogénio; ou

um grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalcenilo não aromático  $C_4-C_8$ , ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos; ou

um grupo  $-[Alq]_nR_a$  onde Alq é um grupo alquilo  $C_1-C_6$  ou alcenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente substituídos e opcionalmente interrompidos por um ou mais átomos de  $-O-$  ou  $-S-$  não adjacentes ou grupos  $-N(R_b)-$  [onde  $R_b$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_1-C_6$ ],  $n$  é 0 ou 1, e  $R_a$  é (i) hidrogénio ou (ii) um grupo alquilo  $C_1-C_{17}$  ou alcenilo  $C_2-C_{17}$  opcionalmente substituídos e opcionalmente interrompidos por um ou mais átomos de  $-O-$  ou  $-S-$  não adjacentes ou grupos  $-N(R_b)-$  [onde  $R_b$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_1-C_6$ ] ou (iii) um grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalcenilo não aromático  $C_4-C_8$ , ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos;

Um outro subconjunto particular dos compostos da presente invenção são aqueles com a fórmula (II) acima na qual



$R_2$  representa um grupo fenil(alquilo  $C_1-C_6$ ), heterociclil(alquilo  $C_1-C_6$ ), cicloalquil(alquilo  $C_1-C_6$ ) ou cicloalcenil(alquilo  $C_1-C_6$ ), ou uma cadeia de hidrocarboneto  $C_2-C_{20}$  linear saturado ou insaturado, cuja cadeia

(a) pode ser interrompida por um ou mais átomos de -O- ou -S- não adjacentes ou grupos  $-N(R_x)-$  nos quais  $R_x$  é hidrogénio, metilo ou etilo, e/ou

(b) pode ser substituída com um ou mais grupos seleccionados de alquilo  $C_1-C_6$ , OH, OMe, halogéneo,  $NH_2$ , NMeH,  $NMe_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2Me$ , COMe, CHO,  $CONH_2$ , CONHMe,  $CONMe_2$ ,  $CH_2OH$ , NHCOMe,

desde que o comprimento máximo da cadeia não seja superior a 28 átomos de C, O, S e N; e

Z representa:

(A) um grupo cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalcenilo não aromático  $C_4-C_8$ , ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos; ou

(B) um grupo de fórmula  $-CHR_3R_4$  na qual  $R_3$  e  $R_4$  representam separadamente

hidrogénio; ou

um grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalcenilo não



aromático C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos; ou

um grupo  $-[\text{Alq}]_n\text{R}_a$  onde Alq é um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituídos e opcionalmente interrompidos por um ou mais átomos de -O- ou -S- não adjacentes ou grupos -N(R<sub>b</sub>)- [onde R<sub>b</sub> é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>], n é 0 ou 1, e R<sub>a</sub> é hidrogénio ou um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcenilo não aromático C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos.

Da forma como é aqui utilizado, o termo “cadeia lateral de um aminoácido alfa natural ou não natural” significa o grupo R num aminoácido natural ou não natural de fórmula H<sub>2</sub>N-CH(R)-COOH.

Exemplos de cadeias laterais de aminoácidos alfa naturais incluem aquelas da alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutâmico, glicina, histidina, 5-hidroxilsina, 4-hidroxiprolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina, valina, ácido α-aminoadípico, ácido α-amino-n-butírico, 3,4-dihidroxifenilalanina, homoserina, α-metilserina, ornitina, ácido pipecólico, e tiroxina.

Exemplos de cadeias laterais de aminoácidos alfa não naturais incluem:

(a) um grupo hidrocarboneto -CR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>R<sub>11</sub> no qual cada um de R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> e R<sub>11</sub> é independentemente hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquínio C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); ou R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> juntos com o átomo de carbono ao



qual estão ligados formam um cicloalquilo de 3 a 8 membros ou um anel heterocíclico de 5 a 6 membros; ou  $R_9$ ,  $R_{10}$  e  $R_{11}$  juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel tricíclico (por exemplo adamantilo);

ou (b) um grupo  $-CR_{12}R_{13}R_{14}$  no qual cada um de  $R_{12}$  e  $R_{13}$  é independentemente alquilo  $C_1-C_6$ , alcenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , fenil(alquilo  $C_1-C_6$ ); O(alquilo  $C_1-C_6$ ), S(alquilo  $C_1-C_6$ ), OH, SH, OPh,  $OCH_2Ph$ , SPh,  $SCH_2Ph$ , halogéneo, CN,  $CO_2H$ , perfluoroalquilo  $C_1-C_4$ ,  $CH_2OH$ ,  $CO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ), ou um grupo fenilo ou heteroarilo que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados independentemente de hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, CN,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $CONH_2$ ,  $CONH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $CONH$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>, CHO,  $CH_2OH$ , perfluoroalquilo  $C_1-C_4$ , O(alquilo  $C_1-C_6$ ), S(alquilo  $C_1-C_6$ ), SO(alquilo  $C_1-C_6$ ),  $SO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $NHCO$ (alquilo  $C_1-C_6$ ), alquilo  $C_1-C_6$ , alcenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalcenilo  $C_4-C_8$ , fenilo ou benzilo; e  $R_{14}$  é hidrogénio, OH, SH, OPh,  $OCH_2Ph$ , SPh,  $SCH_2Ph$ , halogéneo, CN,  $CO_2H$ , perfluoroalquilo  $C_1-C_4$ ,  $CH_2OH$ ,  $CO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ), ou um grupo fenilo ou heteroarilo que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados independentemente de hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, CN,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $CONH_2$ ,  $CONH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $CONH$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>, CHO,  $CH_2OH$ , perfluoroalquilo  $C_1-C_4$ , O(alquilo  $C_1-C_6$ ), S(alquilo  $C_1-C_6$ ), SO(alquilo  $C_1-C_6$ ),  $SO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $NHCO$ (alquilo  $C_1-C_6$ ), alquilo  $C_1-C_6$ , alcenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalcenilo  $C_4-C_8$ , fenilo ou benzilo; ou  $R_{12}$  e  $R_{13}$  juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um cicloalquilo de 3 a 8 membros ou um anel heterocíclico de 5 a 6 membros.



Os grupos funcionais nas cadeias laterais dos aminoácidos podem ser protegidos; por exemplo os grupos carboxilo podem ser esterificados (por exemplo como um éster alquílico  $C_1-C_6$ ), os grupos amino podem ser convertidos em amidas (por exemplo como uma CO (alquil  $C_1-C_6$ ) amida) ou carbamatos (por exemplo como um carbamato de  $C(=O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ) ou de  $C(=O)OCH_2Ph$ ), os grupos hidroxilo podem ser convertidos em éteres (por exemplo um éter alquílico  $C_1-C_6$  ou um (alquil  $C_1-C_6$ )fenílico) ou ésteres (por exemplo um éster  $C(=O)$ alquílico  $C_1-C_6$ ) e os grupos tiol podem ser convertidos em tioéteres (por exemplo um tioéter alquílico  $C_1-C_6$ ) ou tioésteres (por exemplo um tioéster  $C(=O)$ alquílico  $C_1-C_6$ ).

Da forma como é aqui utilizado o termo “cicloalquilo” significa uma metade alicíclica saturada contendo desde 3-8 átomos de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo e ciclooctilo.

O termo “cicloalcenilo” significa uma metade alicíclica insaturada contendo desde 3-8 átomos de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo e ciclooctenilo. No caso de anéis de cicloalcenilo contendo desde 5-8 átomos de carbono, o anel pode conter mais do que uma ligação dupla.

O termo não qualificado “heterociclilo” ou “heterocíclico” refere-se a um anel heterocíclico com 5-8 membros contendo um ou mais heteroátomos seleccionados de S, N e O, e opcionalmente fundidos a um anel benzénico, incluindo por exemplo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperizinilo, indolilo, benzimidazol, maleimido, succinimido, ftalimido, 1,2-



dimetil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-ilo, 3-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinilo e 3,3,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinilo, naftalimido (isto é, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-benz[f]isoindol-2-ilo), 1,3-dihidro-1-oxo-2H-benz[f]isoindol-2-ilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-pirrol[3,4-b]quinolin-2-ilo, e 2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]isoquinolin-2-ilo.

O termo “arilo” refere-se a um grupo aromático carbocíclico, mono-, bi- ou tri-cíclico, substituído ou não substituído, e a grupos consistindo de dois grupos aromáticos carbocíclicos monocíclicos substituídos ou não substituídos covalentemente ligados. Ilustrativos de tais grupos são fenilo, bifenilo e naftilo.

O termo “heteroarilo” refere-se a um anel aromático substituído ou não substituído com 5 ou 6 membros contendo um ou mais heteroátomos, e opcionalmente fundido a um anel benzilo ou piridilo; e a grupos consistindo de dois anéis aromáticos substituídos ou não substituídos com 5 ou 6 membros covalentemente ligados, cada um contendo um ou mais heteroátomos; e a grupos consistindo de um grupo aromático carbocíclico monocíclico substituído ou não substituído covalentemente ligado a um anel aromático com 5 ou 6 membros substituído ou não substituído contendo um ou mais heteroátomos. Ilustrativos de tais grupos são tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, 4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)fenilo e 5-isoxazol-3-iltienilo.

A não ser que seja especificado de outro modo no contexto em que ocorra, o termo “substituído” quando aqui aplicado a qualquer metade significa substituída com até quatro substituintes, cada um dos quais pode independentemente ser alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenoxi, hidroxí, mercapto, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino,



halo (incluindo fluoro, cloro, bromo e iodo), trifluorometilo, nitro,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{COOR}^A$ ,  $-\text{NHCOR}^A$ ,  $-\text{CONHR}^A$ ,  $-\text{NHR}^A$ ,  $-\text{NR}^A\text{R}^B$ , ou  $-\text{CONR}^A\text{R}^B$  onde  $\text{R}^A$  e  $\text{R}^B$  são independentemente um grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ .

Sais dos compostos da invenção incluem sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis por exemplo cloridratos, bromidratos, sulfatos, metano sulfonatos, p-toluenossulfonatos, fosfatos, acetatos, citratos, succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos e maleatos. Os sais podem também ser formados com bases, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio e cálcio.

Nos compostos de acordo com esta invenção existe pelo menos um potencial centro quiral devido à presença de átomos de carbono potencialmente assimétricos. A presença de vários átomos de carbono assimétricos dá origem a um número de diastereómeros com estereoquímica R ou S em cada centro quiral. A fórmula geral (II), e (salvo seja especificado de outro modo) todas as outras fórmulas nesta especificação devem ser entendidas como incluindo todos esses estereoisómeros e misturas (por exemplo misturas racêmicas) dos mesmos.

Nos compostos desta invenção, a estereoquímica preferida é em geral a seguinte:

átomo de C transportando o R, e grupo  $-\text{CONHOH} = \text{R}$ ,

mas misturas nas quais predomina a configuração anterior são também contempladas.

Nos compostos desta invenção:

Exemplos específicos de grupos  $\text{R}_1$  incluem hidrogênio, metilo,



etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclohexilo, fenilo, hidroximetilo, 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, 2-metilsulfonietilo, 4-(N,N-dimetilamino)butilo, 4-(N,N-dimetilglicilamino)butilo, alilo, metoximetilo, fenilmetilo, ftalimidometilo, 2-ftalimidoetilo, 4-morfolinoetilo, 4-tiomorfolinoetilo, 2-metiltiazol-4-ilmetilo, tetrazol-5-ilmetilo, 6-cloropiperonilo, 1-pirazolilmetilo, pirid-3-ilmetilo, 1-metil-4-imidazolilmetilo, N-metilpirid-4-ilo, 2-(pirid-3-iloxi)etilo, metiltiometilo, benziltiometilo ou tienilsulfanilmetilo. Compostos actualmente preferidos são aqueles nos quais  $R_1$  é hidrogénio, metilo ou fenilmetilo.

$R_2$  pode por exemplo ser hidrogénio, isobutilo, n-butilo, isopropilo, 3-metilbutilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-hexadecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-heptadecilo, n-octadecilo, n-nonadecilo, n-eicosilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, 3-ciclohexilpropilo, 4-ciclohexilbutilo, 5-ciclohexilpentilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 4-metoxycarbonilbutilo, 3-carboxipropilo, 5-metoxycarbonilpentilo, 5-carboxipentilo, 2,2,2-trifluoroetilo, benzilo, 4-fenilbenzilo, 2-, 3- ou 4-fluorobenzilo, 2-, 3- ou 4-clorobenzilo, 2,4-diclorobenzilo, 4-metilbenzilo, 2-, 3- ou 4-metoxibenzilo, 3,4,5-trimetoxibenzilo, 2-, 3- ou 4-etoxibenzilo, 4-fenoxi-2-clorobenzilo, naftalen-2-ilmetilo, pirid-2-, 3- ou 4-ilmetilo, pirid-2-, 3- ou 4-iletilo, piperid-2-, 3- ou 4-ilmetilo, piperid-2-, 3- ou 4-iletilo, 4-tetrahidropiranilmetilo, 2-(4-morfolino)etilo, 6-cloropiperonilo, piperon-7-ilo, 2-metiltiazol-4-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, 2-quinolilmetilo, 2-feniletilo, 4-fenilbutilo, 2-fenil-1-carboxi-etilo, 3-fenilpropilo, 3-morfolin-4-il-propilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, tetrahydrofuran-2-ilmetilo, propiloximetilo, propilsulfanilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-propoxipropilo, 3-butoxipropilo, 4-metoxibutilo, 4-etoxibutilo, 4-propoxibutilo, 4-butoxibutilo, 5-metoxipentilo, 5-etoxipentilo, 6-metoxihexilo, 6-etoxihexilo, 13-metoxitridecilo, 3-undeciloxipropilo, 4-deciloxibutilo, 5-no-



niloxipentilo, 6-octiloxihexilo, 7-heptiloxiheptilo, 8-hexiloxioctilo, 2-(2-metoxi-etoxi)etilo, 2-(2-metoxietoxi(2-etoxi))etilo, 3-(2-metoxietoxi)propilo, 2-fenoxi-etilo, 2-(4-metoxi-fenoxi)-etilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 7-hidroxiheptilo, 8-hidroxioctilo, 7,8-dihidroxioctilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 6-carboxihexilo, 7-carboxiheptilo, ou 8-carboxioctilo. Compostos actualmente preferidos são aqueles nos quais  $R_2$  é hidrogénio, n-butilo, isobutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-hexadecilo, benzilo, 4-clorobenzilo, 2,4-diclorobenzilo, 2-metoxibenzilo, 2-etoxibenzilo, 4-fenoxi-2-clorobenzilo, 4-[(1,2,3)-tiadiazol-4-il]benzilo, naftalen-2-ilmetilo, 2-feniletilo, 2-(4-morfolino)etilo, 3-fenilpropilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 5-metoxicarbonilpentilo, 3-carboxi-propilo, 5-carboxi-pentilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-butoxi-propilo, 2-fenoxietilo, 2-(4-metoxi-fenoxi)etilo, ciclohexilmetilo ou tetra-hidrofuran-2-ilmetilo. Compostos actualmente mais preferidos são aqueles nos quais  $R_2$  é isobutilo, 3-metilbutilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, benzilo, 2-metoxibenzilo, 2-etoxibenzilo, 4-clorobenzilo, 2,4-diclorobenzilo, 4-fenoxi-2-clorobenzilo, 4-[(1,2,3)-tiadiazol-4-il]benzilo, naftalen-2-ilmetilo, 5-metoxicarbonilpentilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-morfolin-4-il-etilo ou ciclohexilmetilo.

Nos compostos da invenção exemplos de grupos Z incluem qualquer um daqueles especificamente acima indicados para  $R_2$ , em particular hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, ou benzilo. Actualmente preferidos são n-hexadecilo, n-octilo, n-butilo, n-propilo, e benzilo.

Nos compostos da invenção exemplos de grupos Z incluem, para além daqueles especificados no parágrafo precedente, fenilo, 4-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 3-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 4-

trifluorometilfenilo, 4-aminofenilo, 4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2,4,6-isopropilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-n-hexiloxifenilo, 4-n-butiloxifenilo, 4-(2-metilbutiloxifenilo), 4-isopropiloxifenilo, 4-etoxietoxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo ou 2-tienilo.

Compostos específicos da invenção incluem aqueles preparados de acordo com os exemplos abaixo, em particular os seguintes:

2-[Benzil-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

N-Hidroxi-2-[(2-metoxi-benzil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-acetamida,

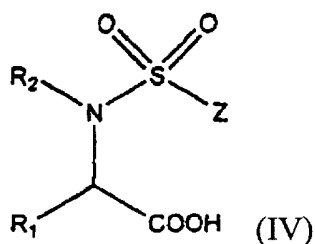
2-[(Etoxi-benzil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

N-Hidroxi-2-[(naftalen-2-il-metil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-acetamida,

2-[(4-Cloro-benzil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

e sais, solvatos ou hidratos dos mesmos.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados por um processo compreendendo: fazer reagir um ácido de fórmula geral (IV)



ou um derivado activado do mesmo com hidroxilamina, hidroxilamina O-



protegida, hidroxilamina N,O-diprotégida, ou um sal das mesmas, sendo  $R_1$ ,  $R_2$  e Z conforme definido na fórmula geral (II) com a excepção de que quaisquer substituintes em  $R_1$ ,  $R_2$  e Z que sejam potencialmente reactivos com hidroxilamina, hidroxilamina O-protegida, hidroxilamina N,O-diprotégida ou seus sais possam eles próprios ser protegidos de tal reacção, removendo-se em seguida quaisquer grupos de protecção da metade de ácido hidroxâmico resultante e de quaisquer substituintes protegidos em  $R_1$ ,  $R_2$  e Z.

A conversão de (IV) num intermediário activado tal como o éster pentafluorofenílico, hidroxisuccínico, ou hidroxibenzotriazolílico pode ser efectuada por reacção com o álcool apropriado na presença de um agente de desidratação tal como díciclohexildicarbodiimida (DCC), N,N-dimetilamino-propil-N'-etil carbodiimida (EDC), ou 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ).

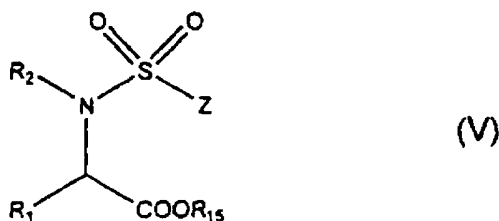
Os grupos protectores conforme acima referidos são bem conhecidos *per se*, por exemplo das técnicas da química de peptídeos. Os grupos amino podem ser frequentemente protegidos por grupos benziloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo ou acetilo, ou na forma de um grupo ftalimido. Os grupos hidroxil podem ser frequentemente protegidos como éteres que podem facilmente ser clivados tais como o éter t-butílico ou benzílico, ou como ésteres que podem facilmente ser clivados tal como o acetato. Os grupos carboxi podem ser frequentemente protegidos como ésteres que podem facilmente ser clivados, tais como o éster t-butílico ou benzílico.

Exemplos de hidroxilaminas O-protegidas para uso no método supracitado incluem O-benzilhidroxilamina, O-4-metoxibenzilhidroxilamina, O-trimetilsililhidroxilamina, e O-terc-butoxicarbonilhidroxilamina.



Exemplos de hidroxilaminas O,N-diprotegidas para uso no método supracitado incluem N,O-bis(benzil)hidroxilamina, N,O-bis(4-metoxibenzil)hidroxilamina, N-terc-butoxicarbonil-O-terc-butildimetilsililhidroxilamina, N-terc-butoxicarbonil-O-tetrahidropiranihidroxilamina, e N,O-bis(terc-butoxicarbonil)hidroxilamina.

Os compostos de fórmula (IV) podem ser preparados por um processo compreendendo hidrólise de um composto de fórmula (V):



na qual  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  e  $\text{Z}$  são como definido na fórmula geral (II), e  $\text{R}_{15}$  é um grupo de protecção carboxi.

Grupos carboxi protegidos incluem ésteres que pode facilmente ser clivados, tais como o éster terc-butílico ou benzílico.

Compostos de fórmula (V) podem ser preparados por alquilação do azoto amino de uma sulfonamida de fórmula (VI) com um agente de alquilação de amina de fórmula (VII):





onde  $R_1$ ,  $R_2$  e  $Z$  são como definido na fórmula geral (II) com a excepção de que quaisquer substituintes em  $R_1$ ,  $R_2$  e  $Z$  que sejam potencialmente reactivos na reacção de alquilação possam eles próprios ser protegidos de tal reacção,  $R_{15}$  é como definido para a fórmula (V), e  $L$  é um grupo de saída.

Grupos de saída  $L$  para a alquilação de (VI) por (VII) são bem conhecidos na técnica e incluem átomos de halogéneo (tais como bromo) e triflato.

Sulfonamidas de fórmula (VI) podem ser preparadas por métodos padrão, incluindo a reacção de uma amina de fórmula (VIII) com um ácido sulfónico activado de fórmula (IX):



onde  $R_2$  e  $Z$  são como definido na fórmula geral (II). Derivados de (IX) activados adequados para condensação com (VIII) incluem o cloreto de sulfonilo.

Conforme acima mencionado, os compostos de fórmula (II) são úteis na medicina humana ou veterinária uma vez que são activos como inibidores de MMPs.

Por consequência, num outro aspecto esta invenção diz respeito:

- (i) a um composto conforme definido relativamente à fórmula (II) para uso na medicina humana ou veterinária, particularmente na gestão (pelo que se entende tratamento ou profilaxia) de doenças ou condições mediadas por MMPs; e



(ii) ao uso de um composto conforme definido relativamente à fórmula (II) na preparação de um agente para a gestão (pelo que se entende tratamento ou profilaxia) de doenças ou condições mediadas por MMPs.

Doenças ou condições mediadas por MMPs incluem aquelas envolvendo ruptura de tecidos tais como ressecção óssea, doenças inflamatórias, condições dermatológicas e invasão de tumor por metastases secundárias, em particular artrite reumatóide, osteoartrite, periodontite, gengivite, ulceração córnea e invasão de tumor por metastases secundárias, crescimento de tumor, angiogénese de tumor, esclerose múltipla, psoríase, retinopatia proliferativa, glaucoma neovascular, tumor ocular, angiofibroma e hemangioma.

Num outro aspecto da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica ou veterinária compreendendo um composto de fórmula (II) juntamente com um excipiente ou veículo farmacêuticamente ou veterinariamente aceitável.

Um ou mais compostos de fórmula geral (II) podem estar presentes na composição juntamente com um ou mais excipientes ou veículos.

Os compostos com os quais a invenção está relacionada podem ser preparados para administração por qualquer via consistente com as suas propriedades farmacocinéticas. As composições oralmente administráveis podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, rebuçados, preparações líquidas ou em gel, tais como soluções ou suspensões orais, tópicas, ou parentéricas estéreis. Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar numa forma de apresentação de dose unitária, e podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo xarope, acácia,



gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinil-pirrolidona; agentes de enchimento, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes de pastilhação, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes por exemplo fécula de batata, ou agentes molhantes aceitáveis tais como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões, soluções, emulsões, xaropes ou elixires aquosos ou oleosos, ou podem-se apresentar como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes da utilização. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, xarope, metilcelulose, xarope de glucose, gorduras comestíveis hidrogenadas de gelatina; agentes emulsionadores, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitan, ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amêndoa, óleo de coco fraccionado, ésteres oleosos tais como glicerina, propilenoglicol, ou álcool etílico; conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de metilo ou propilo ou ácido sórbico, e se desejável agentes convencionais de sabor ou corantes.

A unidade de dosagem envolvida na administração oral pode conter desde cerca de 1 até 250 mg, preferencialmente desde cerca de 25 até 250 mg de um composto da invenção. Uma dose diária adequada para um mamífero pode variar bastante dependendo da condição do paciente. No entanto, uma dose de um composto de fórmula geral I de cerca de 0,1 até 300 mg/kg de peso do corpo, particularmente desde cerca de 1 até 100 mg/kg de peso do corpo, pode ser apropriada.

Para aplicação tópica na pele, a droga pode ser preparada num creme, loção ou pomada. Formulações em creme ou pomada que podem ser



usadas para a droga são formulações convencionais bem conhecidas na técnica, por exemplo conforme descrito nos livros de texto padrões das ciências farmacêuticas tais como a Farmacopeia Britânica (*British Pharmacopoeia*).

Para aplicação tópica nos olhos, a droga pode ser preparada numa solução ou suspensão num veículo aquoso ou não aquoso estéril adequado. Podem também ser incluídos aditivos, por exemplo tampões tais como metabissulfito de sódio ou edeato dissódico; conservantes incluindo agentes bactericidas e fungicidas tais como acetato ou nitrato fenil mercúrico, cloreto benzalcónio ou clorhexidina, e agentes espessantes tais como hipromelose.

A dosagem para administração tópica dependerá obviamente do tamanho da área a ser tratada. Para os olhos, cada dose pode tipicamente estar na gama desde 10 até 100 mg da droga.

O ingrediente activo pode também ser administrado parentericamente num meio estéril. Consoante o veículo e a concentração utilizados, a droga pode ser quer suspensa quer dissolvida no veículo. Adjuvantes tais como um anestésico local, agentes conservantes e tamponantes podem vantajosamente ser dissolvidos no veículo.

Para uso no tratamento de artrite reumatóide, a droga pode ser administrada pela via oral ou por injeção intra-articularmente na articulação afectada. A dose diária para um mamífero de 70 kg pode estar na gama de 10 mg a 1 grama.

**O Exemplo Preparativo** que se segue descreve a preparação de um composto que não faz parte da invenção, mas as condições do processo e as



técnicas de preparação empregues são igualmente aplicáveis à preparação dos compostos da invenção com estruturas semelhantes.

Os **Exemplos 1 a 28** que se seguem ilustram concretizações da invenção mas não se pretende que limitem de forma alguma o âmbito. Os aminoácidos utilizados nos exemplos estavam comercialmente disponíveis ou foram preparados de acordo com os procedimentos da literatura.

Ao longo do texto utilizaram-se as seguintes abreviaturas:

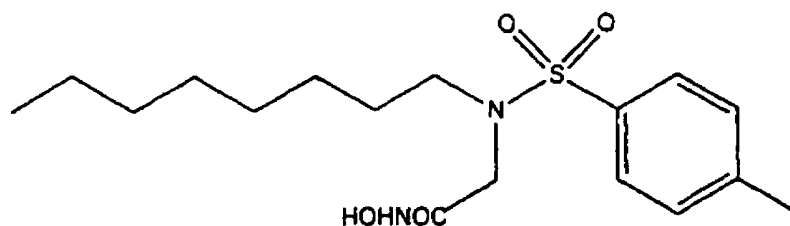
|       |                                                                      |
|-------|----------------------------------------------------------------------|
| DIPE  | Éter diisopropílico                                                  |
| DMF   | N,N-Dimetilformamida                                                 |
| DMSO  | Dimetilsulfóxido                                                     |
| EDC   | Cloridrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida           |
| HOBt  | 1-Hidroxibenzotriazol                                                |
| LDA   | N,N-Diisopropilamida de lítio                                        |
| LHMDS | Hezametildissilazida de lítio (N,N-bis(trimetilsilil)amida de lítio) |
| NMM   | N-Metilmorfolina                                                     |
| THF   | Tetrahidrofurano                                                     |
| TFA   | Ácido trifluoroacético                                               |
| TLC   | Cromatografia em camada fina                                         |

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registados utilizando-se um espectrómetro Bruker AC 250E a 250,1 e 62,9 MHz, respectivamente. As microanálises elementares foram realizadas pela *CHN Analysis Ltd., Alpha House, Countesthorpe Road, South Wigston, Leicester LE8 2PJ, UK* ou pela *MEDAC Ltd, Department of Chemistry, Brunel University, Uxbridge, Middlesex UB8 3PH.*

*[Handwritten signature]*

### Exemplo Preparativo

N-Hidroxi-2-[octil-(tolueno-4-sulfonil)amino]-acetamida



#### PASSO A:

N-octil-tolueno-4-sulfonamida

Arrefeceu-se até 0°C uma solução de cloreto de tolueno-4-sulfonilo (5,0 g, 0,026 mol) em diclorometano seco (150 ml) durante a adição gota a gota de n-octilamina (9,6 ml, 0,058 mol) com agitação durante 4 minutos. Deixou-se em seguida a mistura reaccional a agitar durante 30 minutos antes de ser diluída com diclorometano (200 ml) e água (200 ml). A camada orgânica foi separada e lavada consecutivamente com HCl 1 M, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,5 M e salmoura antes de ser seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A solução foi filtrada e concentrada *in vacuo* até um sólido bruto que foi purificado por cromatografia relâmpago (*flash*) (gel de sílica, 11% acetato de etilo em hexano) para dar o composto do título como um sólido branco (7,0 g, 94%). Este material foi então imediatamente utilizado no passo seguinte.

#### PASSO B:

Éster *terc*-butilico do ácido [octil-(tolueno-4-sulfonil)amino]-acético

Dissolveu-se N-octil-tolueno-4-sulfonamida (7,0 g, 0,025 mol) em THF seco (200 ml) e arrefeceu-se até -78°C. Adicionou-se em seguida durante 10



minutos uma solução 1M de LHMDs em THF (27,2 ml, 0,028 mol). Deixou-se a mistura reaccional aquecer até  $-40^{\circ}\text{C}$  com agitação durante 30 minutos. Adicionou-se durante 5 minutos bromoacetato de *terc*-butilo puro (4,8 ml, 0,03 mol) e deixou-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reaccional foi diluída com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aquoso saturado (200 ml) e acetato de etilo (200 ml). A camada orgânica foi separada e lavada consecutivamente com  $\text{HCl}$  1M,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,5M e salmoura, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada *in vacuo*. O óleo bruto resultante foi purificado por cromatografia relâmpago (gel de sílica, 6% acetato de etilo em hexano) para dar o composto do título como um sólido branco (5,2 g, 53%).  $\text{RMN-}^1\text{H}$ :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 7,72 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,27 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 3,94 (2H, s), 3,23 (2H, dd,  $J = 7,5, 7,6$  Hz), 2,42 (3H, s), 1,60 - 1,42 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,34 - 1,17 (10H, m), 0,88 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz).

#### PASSO C:

##### Ácido [octil-(tolueno-4-sulfonil)amino]-acético

Uma solução arrefecida em gelo de éster *terc*-butilico do ácido [octil-(tolueno-4-sulfonil)amino]-acético (5,2 g, 0,013 mol) em diclorometano (50 ml) foi adicionalmente diluída pela adição de 25% TFA em diclorometano (200 ml). A mistura reaccional foi armazenada a  $4^{\circ}\text{C}$  durante a noite. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo azeotropado com tolueno. O óleo bruto resultante foi purificado por cromatografia relâmpago (gel de sílica, 10% metanol em diclorometano) para dar o composto do título como um sólido branco (4,4 g, 99%).  $\text{RMN-}^1\text{H}$ :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 9,77 (1H, br s), 7,71 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,25 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 4,00 (2H, br s), 3,19 (2H, dd,  $J = 7,4, 7,7$  Hz), 2,38 (3H, s), 1,50 - 1,30 (2H, m), 1,30 - 1,05 (10H, m) e 0,85 (3H, t,  $J = 6,6$  Hz).



PASSO D:

N-Benziloxi-2-[octil-(tolueno-4-sulfonil)amino]-acetamida

Deitou-se ácido [octil-(tolueno-4-sulfonil)amino]-acético (4,0 g, 0,012 mol) em DMF (150 ml) e tratou-se à temperatura ambiente com NMM (1,55 ml, 0,014 mol) seguido por EDC (2,92 g, 0,015 mol). Deixou-se a mistura reaccional a agitar durante 15 minutos à temperatura ambiente antes da adição de HOBt (2,1 g, 0,016 mol). Deixou-se a mistura reaccional a agitar durante mais 20 minutos antes de se adicionar uma mistura de cloridrato de O-benzilhidroxilamina (1,87 g, 0,012 mol) e NMM (2,6 ml, 0,024 mol) em DMF (50 ml). Deixou-se a mistura reaccional a agitar à temperatura ambiente durante mais 48 h. Removeu-se o DMF sob pressão reduzida e dissolveu-se o óleo bruto resultante em acetato de etilo (200 ml). A solução foi lavada consecutivamente com HCl 1M, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,5M e salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo bruto resultante foi purificado por cromatografia relâmpago (gel de sílica, 10% metanol em diclorometano) para dar um óleo que foi adicionalmente purificado por cromatografia relâmpago (gel de sílica, 20% acetato de etilo em hexano) para dar o composto do título como um sólido branco (1,91 g, 37%). RMN-<sup>1</sup>H: δ (CDCl<sub>3</sub>), 9,39 (1H, br s), 7,65 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 - 7,20 (7H, m), 4,91 (2H, s), 3,67 (2H, br s), 3,07 (2H, dd, J = 7,5, 7,9 Hz), 2,40 (3H, s), 1,50 - 1,33 (2H, m), 1,31 - 1,10 (10H, m) e 0,86 (3H, t, J = 6,5 Hz).

PASSO E:

N-Hidroxi-2-[octil-(tolueno-4-sulfonil)amino]-acetamida

Deitou-se N-benziloxi-2-[octil-(tolueno-4-sulfonil)amino]-acetamida (1,91 g, 0,0043 mol) em etanol (150 ml), e adicionou-se carvão vegetal com

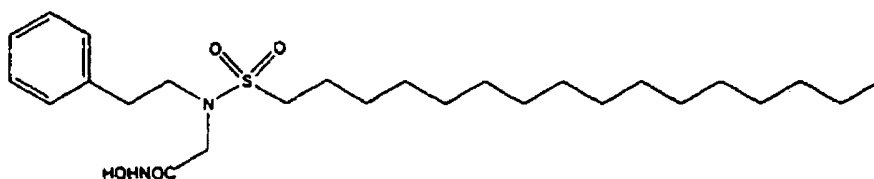
*[Handwritten signature]*

10% de paládio (800 mg). Borbulhou-se hidrogénio gasoso através da mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Removeu-se o catalisador por filtração e o solvente sob pressão reduzida para dar um sólido bruto que foi purificado por recristalização a partir de acetato de etilo/haxano (940 mg, 61%). p.f. 89°C. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 7,69 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,76 (2H, s), 3,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,12 (1H, d, J = 7,9 Hz), 2,43 (3H, s), 1,58 - 1,41 (2H, m), 1,35 - 1,15 (10H, m) e 0,86 (3H, t, J = 6,4 Hz). RMN-<sup>13</sup>C;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 166,6, 144,2, 134,6, 129,9, 127,4, 50,7, 49,9, 31,6, 29,1, 29,0, 27,9, 26,6, 22,6, 21,5 e 14,0; IV (CDCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$  3413, 2929, 2858, 1682, 1467, 1401, 1346, 1162 e 1091 cm<sup>-1</sup>. Encontrado: C 57,27, H 7,87, N 7,95%; C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S requer C 57,28, H 7,92, N 7,86%.

Os compostos dos Exemplos 1 a 28 seguintes foram preparados de acordo com os métodos descritos no Exemplo Preparativo supramencionado.

### EXEMPLO 1

2-[(Hexadecano-1-sulfonyl)-feniletil-amino]-N-hidroxi-acetamida

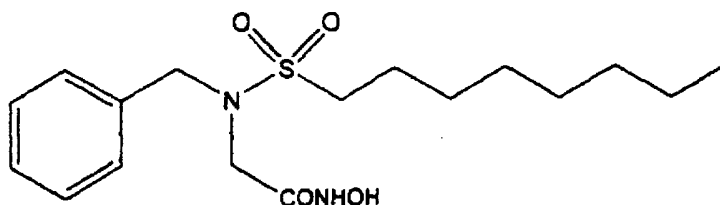


Sólido branco. p.f. 110°C. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 7,40 - 7,13 (5H, m), 3,87 (2H, br s), 3,56 (2H, br t, J = 7,6 Hz), 2,90 (2H, br t, J = 7,3 Hz), 2,80 - 2,68 (2H, m), 1,80 - 1,60 (2H, m), 1,40 - 1,10 (26H, m) e 0,89 (3H, t, J = 6,9 Hz). RMN-<sup>13</sup>C;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 166,6, 137,9, 128,9, 128,7, 126,9, 51,9, 50,7, 48,7, 34,9, 31,9, 29,7, 29,6, 29,4, 29,1, 28,4, 23,2, 22,7 e 14,1. IV (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  2929, 2855, 1679, 1336 e 1143 cm<sup>-1</sup>. Encontrado: C 64,73, H 9,73, N 5,79%; C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S requer C 64,69, H 9,61, N 5,80%.

*[Handwritten signature]*

## EXEMPLO 2

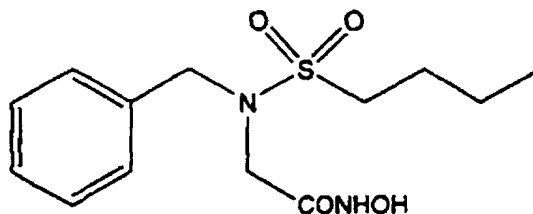
2-[Benzil-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida



Óleo. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 7,40 - 7,20 (5H, m), 4,44 (2H, br s), 3,80 (2H, br s), 3,10 - 2,94 (2H, m), 1,85 - 1,68 (2H, m), 1,44 - 1,20 (10H, m) e 0,89 (3H, t, J = 6,3 Hz). RMN-<sup>13</sup>C;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 166,6, 135,0, 128,8, 128,8, 128,3, 52,8, 52,1, 47,2, 31,4, 29,0, 28,9, 28,3, 23,2, 22,5 e 14,0. IV (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  3415, 2928, 1684, 1335 e 1144 cm<sup>-1</sup>.

## EXEMPLO 3

2-[Benzil-(butano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida

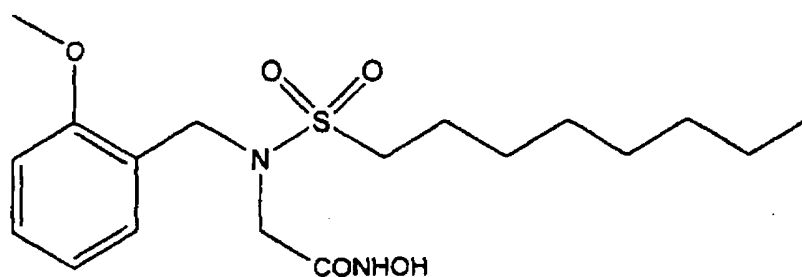


Goma dourada. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 7,28 - 7,20 (5H, m), 4,38 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,22 - 3,12 (2H, m), 1,81 - 1,67 (2H, m), 1,47 - 1,30 (2H, m) e 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz).

*[Handwritten signature]*

#### EXEMPLO 4

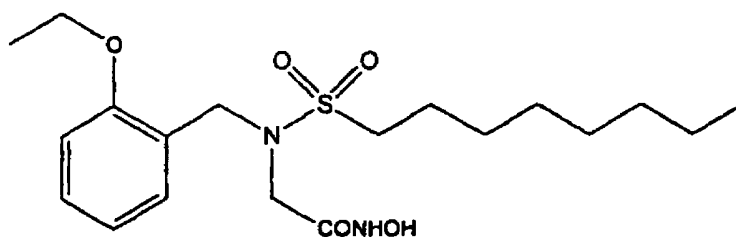
N-Hidroxi-2-[(2-metoxi-benzil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-acetamida



Cera amarela. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 7,22 (2H, m), 6,85 (2H, m), 4,40 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,70 (2H, m), 3,05 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,40 - 1,08 (10H, br m) e 0,81 (3H, m).

#### EXEMPLO 5

2-[(2-Etoxi-benzil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida

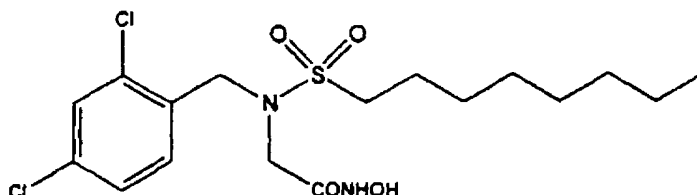


Cera amarela. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 7,20 (2H, m), 6,84 (2H, m), 4,42 (2H, s), 3,95 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,01 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,36 - 1,07 (13H, m) e 0,79 (3H, m).



### EXEMPLO 6

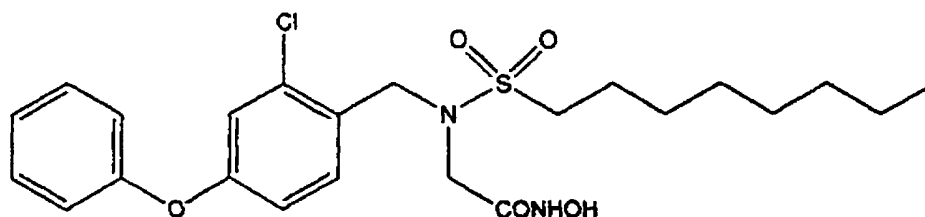
2-[(2,4-Dicloro-benzil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida



Cera amarela. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 7,49 (3H, m), 4,55 (2H, s), 3,70 (2H, s), 3,15 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,43 - 1,13 (10H, m) e 0,79 (3H, m).

### EXEMPLO 7

2-[(2-Cloro-4-fenoxi-benzil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida

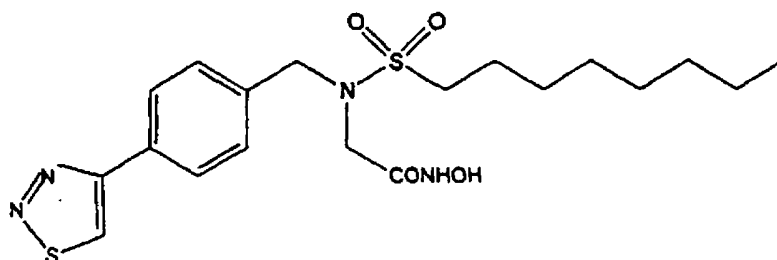


Sólido amarelo pálido. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 7,45 - 6,83 (8H, br m), 4,70 (2H, s), 3,78 (2H, s), 3,12 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,03 - 1,28 (10H, br m) e 0,78 (3H, m).

### EXEMPLO 8

N-Hidroxi-2-[(octano-1-sulfonil)-4-[1,2,3]-tiadiazol-4-il-benzil-amino]-acetamida

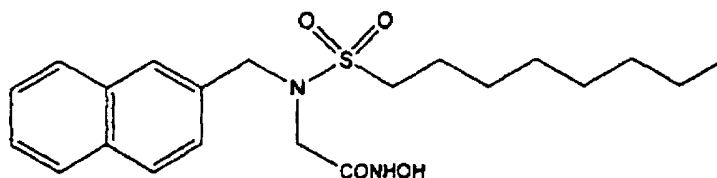
~~\_\_\_\_\_~~



Cera amarela plada. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 9,14 (1H, s), 7,99 (2H, m), 7,42 (2H, m), 4,43 (2H, s), 3,68 (2H, s), 3,17 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,41 - 1,10 (10H, br m) e 0,78 (3H, m).

#### EXEMPLO 9

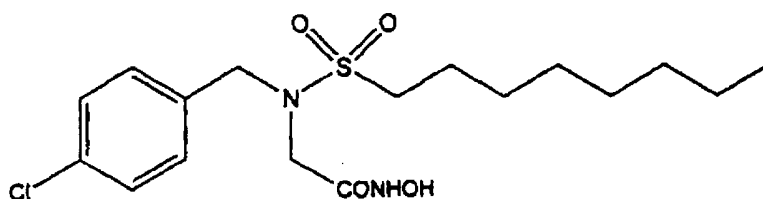
N-Hidroxi-2-[(naftalen-2-il-metil)-(octano-1-sulfonyl)-amino]-acetamida



Cera incolor. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 7,76 (3H, m), 7,49 (4H, m), 4,92 (2H, s), 3,55 (2H, s), 3,25 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,43 - 1,19 (10H, br m) e 0,82 (3H, m).

#### EXEMPLO 10

2-[(4-Cloro-benzil)-(octano-1-sulfonyl)-amino]-N-hidroxi-acetamida

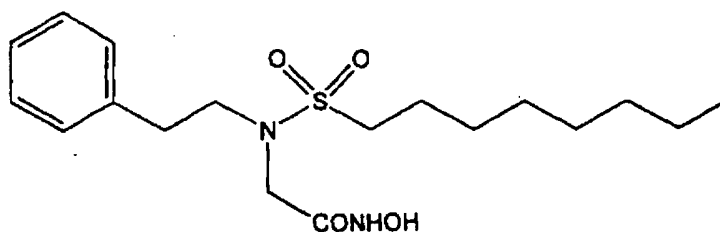


~~\_\_\_\_\_~~

RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 7,27 (4H, m), 4,37 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,17 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,42 - 1,12 (10H, br m) e 0,80 (3H, m).

#### EXEMPLO 11

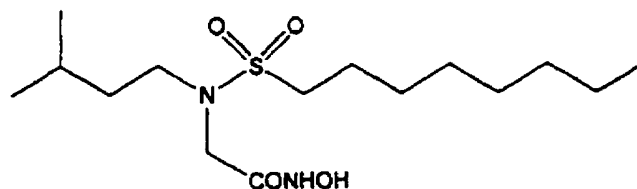
N-Hidroxi-2-[(octano-1-sulfonyl)-feniletil-amino]-acetamida



RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 7,15 (5H, m), 3,75 (2H, s), 3,41 (2H, m), 2,93 (2H, m), 2,79 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,20 (10H, m) e 0,78 (3H, m).

#### EXEMPLO 12

N-Hidroxi-2-[(3-metil-butil)-(octano-1-sulfonyl)-amino]-acetamida

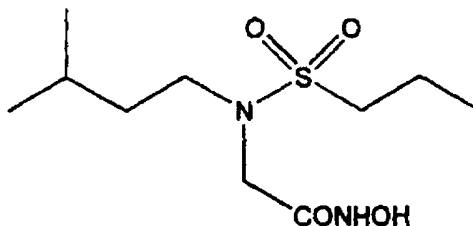


Cera castanha. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 3,76 (2H, s), 3,18 - 3,00 (4H, br m), 1,69 (2H, m), 1,55 - 1,12 (13H, br m) e 0,80 (9H, m).



### EXEMPLO 13

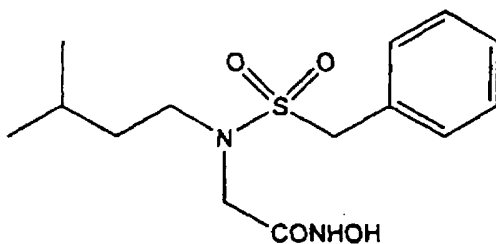
N-Hidroxi-2-[(3-metil-butil)-(propano-1-sulfonil)-amino]-acetamida



Cera amarela. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 3,76 (2H, s) e 2,94 (2H, m).  
(Apenas picos característicos).

### EXEMPLO 14

N-Hidroxi-2-[(3-metil-butil)-fenilmetanossulfonil-amino]-acetamida

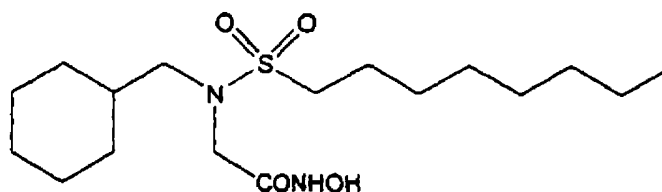


Cera amarela. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 7,39 (2H, m), 7,26 (3H, m),  
4,41 (2H, s), 3,73 (2H, s), 2,97 (2H, m), 1,59 - 1,09 (3H, br m) e 0,81 (6H, m).

### EXEMPLO 15

2-[Ciclohexilmetil-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida

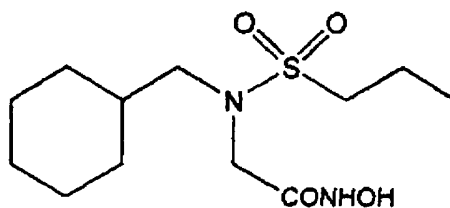
*[Handwritten signature]*



Sólido branco. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 3,93 - 3,61 (2H, br m), 2,80 (2H, m), 2,69 (2H, m), 1,80 - 1,53 (10H, br m), 1,41 - 1,08 (10H, br m), 1,04 - 0,88 (3H, m) e 0,81 (3H, m).

#### EXEMPLO 16

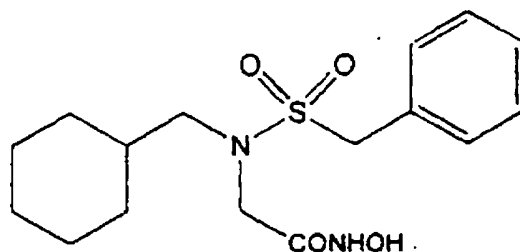
2-[Ciclohexilmetil-(propano-1-sulfonyl)-amino]-N-hidroxi-acetamida



Cera castanha. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 3,72 (2H, s), 0,95 (3H, m).  
(Apenas picos característicos).

#### EXEMPLO 17

2-[Ciclohexilmetil-fenilmetanossulfonyl-amino]-N-hidroxi-acetamida

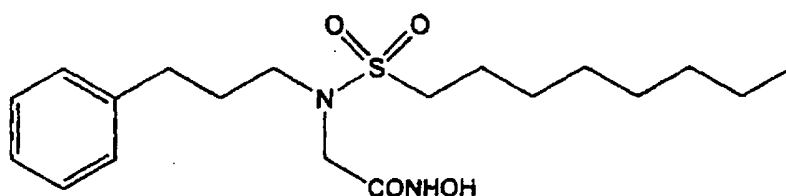


*[Handwritten signature]*

Sólido amarelo pálido. RMN-<sup>1</sup>H; δ (CD<sub>3</sub>OD), 7,32 (2H, m), 7,18 (3H, m), 4,71 (2H, s), 3,95 (2H, s), 3,10 (1H, m), 2,78 (1H, m), 1,76 - 1,51 (6H, br m), 1,18 (3H, m) e 0,92 (2H, m).

### EXEMPLO 18

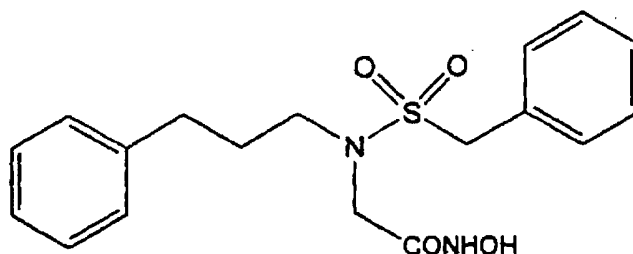
N-Hidroxi-2-[(octano-1-sulfonil)-(3-fenil-propil)-amino]-acetamida



Cera amarela. RMN-<sup>1</sup>H; δ (CD<sub>3</sub>OD), 7,10 (5H, m), 3,95 - 3,63 (2H, br m), 2,96 (2H, m), 2,78 - 2,45 (4H, br m), 2,10 - 1,78 (2H, br m), 1,75 - 1,58 (2H, m), 1,41 - 1,10 (10H, br m) e 0,79 (3H, m).

### EXEMPLO 19

N-Hidroxi-2-[fenilmetanossulfonil-(3-fenil-propil)-amino]-acetamida

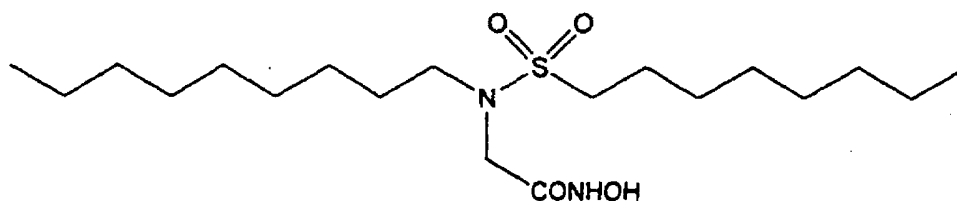


Cera amarela. RMN-<sup>1</sup>H; δ (CD<sub>3</sub>OD), 7,41 - 7,00 (10H, br m), 3,95 (2H, s), 3,78 - 3,51 (2H, br m), 2,85 (2H, m), 2,56 (2H, m) e 1,86 (2H, m).

*[Handwritten signature]*

#### EXEMPLO 20

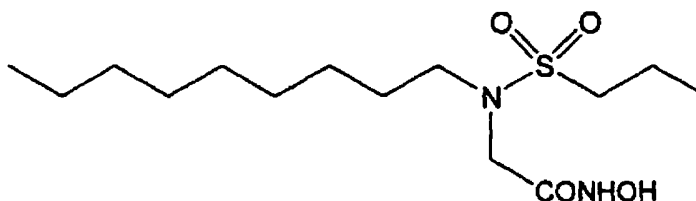
2-[Nonil-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida



Cera amarela. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 3,97 - 3,61 (2H, br m), 2,95 (2H, m), 2,70 (2H, m), 1,76 - 1,53 (4H, br m), 1,41 - 1,05 (22H, br m) e 0,79 (6H, m).

#### EXEMPLO 21

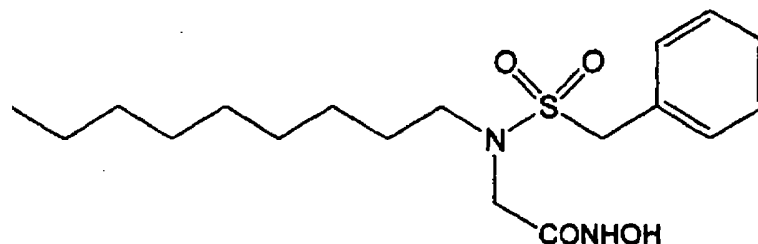
2-[Nonil-(propano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida



Cera amarela. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 3,95 - 3,63 (2H, br m), 2,92 (2H, m), 2,70 (2H, m), 1,75 - 1,52 (4H, br m), 1,43 - 1,11 (12H, br m) e 0,73 - 0,93 (6H, br m).

#### EXEMPLO 22

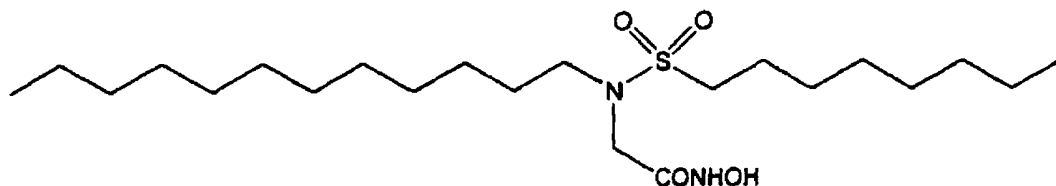
2-[Nonil-fenilmetanossulfonil-amino]-N-hidroxi-acetamida



Sólido branco. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 7,41 - 7,11 (5H, br m), 3,96 (2H, s), 3,88 - 3,51 (2H, br m), 2,83 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,34 - 1,08 (12H, m) e 0,80 (3H, m).

#### EXEMPLO 23

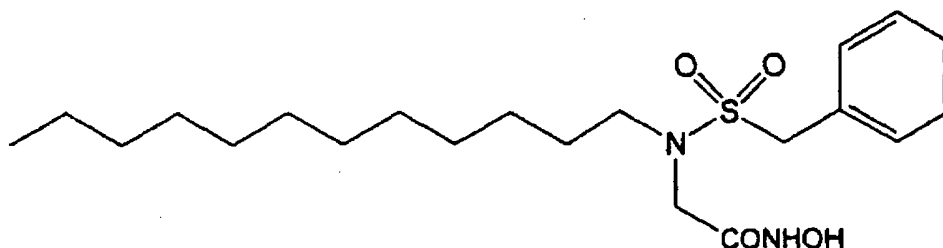
2-[Dodecil-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida



Óleo amarelo. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 7,67 (1H, s), 3,92 (2H, m), 3,21 (2H, m), 1,20 - 1,45 (~34H, br m) e 0,83 (6H, m). RMN-<sup>13</sup>C;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 46,2, 31,9, 28,4 - 29,6 (vários picos), 26,6, 26,2, 22,7, 14,1 e 8,5.

#### EXEMPLO 24

2-[Dodecil-fenilmetanossulfonil-amino]-N-hidroxi-acetamida

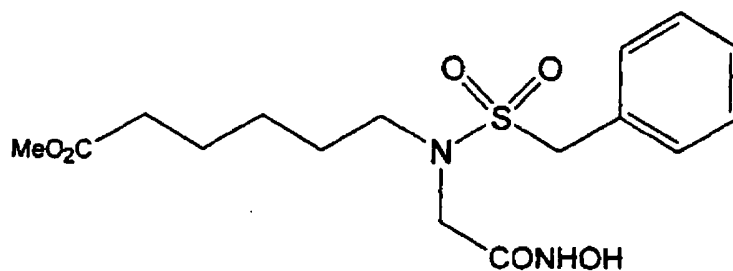


*[Handwritten signature]*

Óleo laranja. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 7,36 (5H, m), 7,14 (1H, m), 6,80 (1H, d), 4,31 (2H, m), 3,62 (2H, m), 2,58 (2H, m), 1,15 - 1,35 (20H, m) e 0,86 (3H, t). RMN-<sup>13</sup>C;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 160,6, 130,1, 128,9, 127,2, 56,9, 49,2, 31,9, 29,5 - 29,3 (vários picos), 29,1, 26,5, 22,7 e 13,1.

#### EXEMPLO 25

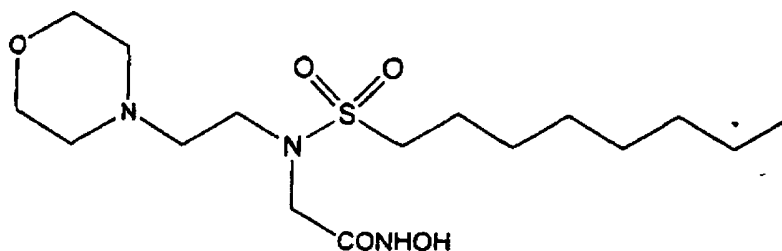
Éster metílico do ácido 6-[hidroxicarbamoilmetil-fenilmetanossulfonil-amino]-hexanóico (CDF)



Óleo amarelo. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 1,1 - 1,3 (4H, m), 1,5 - 1,7 (2H, m), 2,3 (2H, m), 3,41 (2H, m), 3,54 (2H, s), 3,57 (3H, s), 3,76 (2H, s), 6,72 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,34 (5H, m).

#### EXEMPLO 26

N-Hidroxi-2-[(2-morfolin-4-il-etil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-acetamida

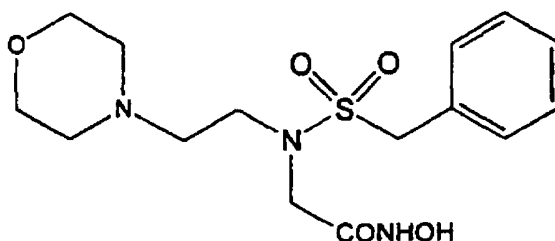


~~Handwritten signature~~

RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 9,21 (1H, s), 8,11 (1H, s), 3,96 (2H, m), 3,72 (4H, br m), 3,32 (4H, m), 3,11 - 3,0 (2H, m), 2,82 (1H, dt), 2,72 (1H, m), 1,85 (2H, m), 1,45 - 1,20 (12H, m) e 0,88 (3H, t).

#### EXEMPLO 27

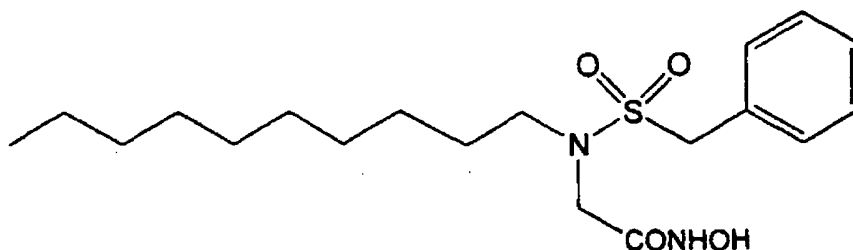
N-Hidroxi-2-[(2-morfolin-4-il-etil)-fenilmetanossulfonil-amino]-acetamida



Sólido quase branco. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 3,42 (4H, m), 3,58 (2H, t), 3,65 (4H, m), 3,82 (2H, m), 3,93 (2H, s), 4,43 (2H, s), 7,25 - 7,41 (5H, m). RMN-<sup>13</sup>C;  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD), 45,6, 52,9, 55,7, 57,1, 58,5, 65,1, 129,2, 130,0, 132,0, 134,6, 169,6.

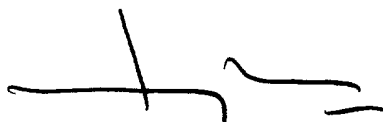
#### EXEMPLO 28

2-[Decil-fenilmetanossulfonil-amino]-N-hidroxi-acetamida



Óleo laranja. RMN-<sup>1</sup>H;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 0,87 (3H, t), 1,15 - 1,35 (14H, m), 2,72 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,92 (2H, m), 4,31 (2H, m), 6,80 (1H, d), 7,24 (5H, m), 7,81 (1H, s). RMN-<sup>13</sup>C;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 13,1, 22,7, 26,5, 29,1, 29,3 - 29,5 (vários picos), 31,9, 49,2, 56,9, 127,2, 128,9, 130,1, 160,6.

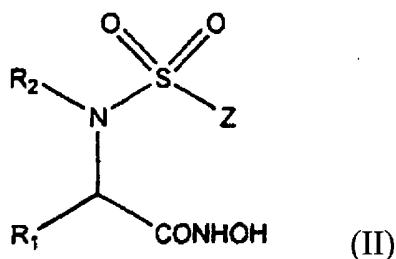
Lisboa, 7 de Junho de 2000



JORGE CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA

## REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula geral (II)



na qual

$R_1$  representa a cadeia lateral característica de um aminoácido alfa natural, na qual qualquer grupo funcional presente pode estar protegido, ou

um grupo alquilo  $C_1-C_6$ , alcenilo  $C_2-C_6$ , fenilo, fenilo substituído, fenil(alquilo  $C_1-C_6$ ), fenil(alquilo  $C_1-C_6$ ) substituído, heterociclilo, heterociclilo substituído, heterociclil(alquilo  $C_1-C_6$ ), ou heterociclil(alquilo  $C_1-C_6$ ) substituído;

um grupo  $BSO_nA$ - no qual  $n$  é 0, 1 ou 2 e B é hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_1-C_6$ , fenilo, fenilo substituído, heterociclilo, heterociclilo substituído, acilo  $C_1-C_6$ , fenacilo ou fenacilo substituído, e A representa um grupo alquilo  $C_1-C_6$ , aril(alquilo  $C_1-C_6$ );

um aminoalquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , mercaptoalquilo  $C_1-C_6$  ou carboxi(alquilo  $C_1-C_6$ ) em que os grupos amino, hidroxí, mercapto ou carboxilo são opcionalmente protegidos ou o grupo



carboxilo amidado; ou

um grupo alquilo  $C_1-C_6$  substituído por maleimido, succinimido, naftalimido, 2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]isoquinol-2-ilo, carbamoilo, pirrolidino ou morfolino;

$R_2$  representa (i) um grupo  $Z^1-Q-W-$ , ou (ii)  $(Z^1-Q-W-)_2CH-$  no qual os dois grupos  $Z^1-Q-W-$  presentes podem ser iguais ou diferentes, e no qual, em ambos os casos (i) e (ii):

$Z^1$  representa hidrogénio ou um grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo não aromático, cicloalquilo, ou cicloalcenilo opcionalmente substituído, e

$-Q-W-$  juntos representam uma ligação, ou

$Q$  representa uma ligação ou  $-O-$  ou  $-S-$  e  $W$  representa um grupo alquilo bivalente  $C_1-C_{20}$  linear ou ramificado ou alcenilo  $C_2-C_{20}$  que

(a) pode ser interrompido por uma ou mais ligações éter ou tioéter não adjacentes ou grupos  $-N(R_x)-$  nos quais  $R_x$  é hidrogénio, ou alquilo  $C_1-C_6$ , e/ou

(b) pode transportar um ou mais substituintes seleccionados de  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-O(Alq)$ ,  $-S(Alq)$ , halogéneo,  $-NH_2$ ,  $-NH(Alq)$ ,  $-N(Alq)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(Alq)$ ,  $-CO(Alq)$ ,  $-CHO$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(Alq)$ ,  $-CON(Alq)_2$ ,  $-(Alq)OH$ ,  $-(Alq)SH$ , e  $-NHCO(Alq)$  onde  $Alq$  representa alquilo  $C_1-C_6$ ;



Z representa um grupo  $R_2$  conforme acima definido COM A CONDIÇÃO QUE Z não seja um grupo arilo ou heteroarilo;

ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo.

2. Um composto conforme reivindicado na reivindicação 1 no qual

$R_2$  representa (i) um grupo Ar-Q-W no qual Ar representa arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído, Q representa uma ligação ou -O- ou -S-, e W representa uma metade alquilo bivalente  $C_1-C_{20}$  de cadeia linear ou ramificada que pode transportar um ou mais substituintes seleccionados de OH, OMe, halogéneo,  $NH_2$ , NMeH,  $NMe_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2Me$ , COMe, CHO,  $CONH_2$ , CONHMe,  $CONMe_2$ ,  $CH_2OH$ , NHCOMe; (ii) um grupo heterociclil(alquilo  $C_1-C_6$ ), cicloalquil(alquilo  $C_1-C_6$ ) ou cicloalcenil(alquilo  $C_1-C_6$ ); ou (iii) uma cadeia de hidrocarboneto  $C_2-C_{20}$  linear saturado ou insaturado, cuja cadeia

(a) pode ser interrompida por um ou mais átomos de -O- ou -S- não adjacentes ou grupos  $-N(R_x)-$  onde  $R_x$  é hidrogénio, metilo ou etilo, e/ou

(b) pode ser substituída com um ou mais grupos seleccionados de alquilo  $C_1-C_6$ , OH, OMe, halogéneo,  $NH_2$ , NMeH,  $NMe_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2Me$ , COMe, CHO,  $CONH_2$ , CONHMe,  $CONMe_2$ ,  $CH_2OH$ , NHCOMe,

desde que o comprimento máximo da cadeia não seja superior a 28 átomos de C, O, S e N; e

Z representa:

(A) um grupo cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalcenilo não aromático  $C_4-C_8$ , ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos; ou

(B) um grupo de fórmula  $-CHR_3R_4$  na qual  $R_3$  e  $R_4$  representam separadamente

hidrogénio; ou

um grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalcenilo não aromático  $C_4-C_8$ , ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos; ou

um grupo  $-[Alq]_nR_a$  onde Alq é um grupo alquilo  $C_1-C_6$  ou alcenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente substituídos e opcionalmente interrompidos por um ou mais átomos de -O- ou -S- não adjacentes ou grupos  $-N(R_b)-$  [onde  $R_b$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_1-C_6$ ],  $n$  é 0 ou 1, e  $R_a$  é (i) hidrogénio ou (ii) um grupo alquilo  $C_1-C_{17}$  ou alcenilo  $C_2-C_{17}$  opcionalmente substituídos e opcionalmente interrompidos por um ou mais átomos de -O- ou -S- não adjacentes ou grupos  $-N(R_b)-$  [onde  $R_b$  é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_1-C_6$ ] ou (iii) um grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalcenilo não aromático  $C_4-C_8$ , ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos;

3. Um composto conforme reivindicado na reivindicação 1 no

qual

R<sub>2</sub> representa um grupo fenil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou cicloalcenil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ou uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> linear saturado ou insaturado, cuja cadeia

(a) pode ser interrompida por um ou mais átomos de -O- ou -S- não adjacentes ou grupos -N(R<sub>x</sub>)- nos quais R<sub>x</sub> é hidrogénio, metilo ou etilo, e/ou

(b) pode ser substituída com um ou mais grupos seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, OMe, halogéneo, NH<sub>2</sub>, NMeH, NMe<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, COMe, CHO, CONH<sub>2</sub>, CONHMe, CONMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, NHCOMe,

desde que o comprimento máximo da cadeia não seja superior a 28 átomos de C, O, S e N; e

Z representa:

(A) um grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcenilo não aromático C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos; ou

(B) um grupo de fórmula -CHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> na qual R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> representam separadamente

hidrogénio; ou



um grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcenilo não aromático C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos; ou

um grupo -[Alq]<sub>n</sub>R<sub>a</sub> onde Alq é um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituídos e opcionalmente interrompidos por um ou mais átomos de -O- ou -S- não adjacentes ou grupos -N(R<sub>b</sub>)- [onde R<sub>b</sub> é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>], n é 0 ou 1, e R<sub>a</sub> é hidrogénio ou um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alcenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcenilo não aromático C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, ou heterocíclico não aromático com 5 a 8 membros opcionalmente substituídos.

4. Um composto conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 no qual R<sub>1</sub> é metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclohexilo, fenilo, hidroximetilo, 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, 2-metilsulfonietilo, 4-(N,N-dimetilamino)butilo, 4-(N,N-dimetilglicilamino)butilo, alilo, metoximetilo, fenilmetilo, ftalimidometilo, 2-ftalimidoetilo, 4-morfolinoetilo, 4-tiomorfolinoetilo, 2-metiltiazol-4-ilmetilo, tetrazol-5-ilmetilo, 6-cloropiperonilo, 1-pirazolilmetilo, pirid-3-ilmetilo, 1-metil-4-imidazolilmetilo, N-metilpirid-4-ilo, 2-(pirid-3-iloxi)etilo, metiltiommetilo, benziltiommetilo ou tienilsulfanilmetilo.

5. Um composto conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 no qual R<sub>1</sub> é hidrogénio.

6. Um composto conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes no qual R<sub>2</sub> é hidrogénio, isobutilo, n-butilo, isopropilo, 3-metilbutilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-



hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-hexadecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-heptadecilo, n-octadecilo, n-nonadecilo, n-eicosilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, 3-ciclohexilpropilo, 4-ciclohexilbutilo, 5-ciclohexilpentilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 4-metoxycarbonilbutilo, 3-carboxipropilo, 5-metoxycarbonilpentilo, 5-carboxipentilo, 2,2,2-trifluoroetilo, benzilo, 4-fenilbenzilo, 2-, 3- ou 4-fluorobenzilo, 2-, 3- ou 4-clorobenzilo, 2,4-diclorobenzilo, 4-metilbenzilo, 2-, 3- ou 4-metoxibenzilo, 3,4,5-trimetoxibenzilo, 2-, 3- ou 4-etoxibenzilo, 4-fenoxi-2-clorobenzilo, naftalen-2-ilmetilo, pirid-2-, 3- ou 4-ilmetilo, pirid-2-, 3- ou 4-iletilo, piperid-2-, 3- ou 4-ilmetilo, piperid-2-, 3- ou 4-iletilo, 4-tetrahidropiranilmetilo, 2-(4-morfolino)etilo, 6-cloropiperonilo, piperon-7-ilo, 2-metiltiazol-4-ilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, 2-quinolilmetilo, 2-feniletilo, 4-fenilbutilo, 2-fenil-1-carboxietilo, 3-fenilpropilo, 3-morfolin-4-il-propilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, tetrahydrofuran-2-ilmetilo, propiloximetilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-propoxipropilo, 3-butoxipropilo, 4-metoxibutilo, 4-etoxibutilo, 4-propoxibutilo, 4-butoxibutilo, 5-metoxipentilo, 5-etoxipentilo, 6-metoxihexilo, 6-etoxihexilo, 13-metoxitridecilo, 3-undeciloxipropilo, 4-deciloxibutilo, 5-noniloxipentilo, 6-octiloxihexilo, 7-heptiloxiheptilo, 8-hexiloxioctilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(2-metoxietoxi(2-etoxi))etilo, 3-(2-metoxietoxi)propilo, 2-fenoxi-etilo, 2-(4-metoxi-fenoxi)-etilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 7-hidroxiheptilo, 8-hidroxioctilo, 7,8-dihidroxioctilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 6-carboxihexilo, 7-carboxiheptilo, ou 8-carboxioctilo.

7. Um composto conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 no qual  $R_2$  é hidrogénio, n-butilo, isobutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-hexadecilo, benzilo, 4-clorobenzilo, 2,4-diclorobenzilo, 2-metoxibenzilo, 2-etoxibenzilo, 4-fenoxi-2-clorobenzilo, 4-[(1,2,3)-tiadiazol-4-il]benzilo, naftalen-2-ilmetilo, 2-feniletilo, 2-



(4-morfolino)etilo, 3-fenilpropilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 5-metoxycarbonilpentilo, 3-carboxi-propilo, 5-carboxi-pentilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-butoxipropilo, 2-fenoxietilo, 2-(4-metoxi-fenoxi)etilo, ciclohexilmetilo ou tetrahydrofuran-2-ilmetilo.

8. Um composto conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 no qual  $R_2$  é isobutilo, 3-metilbutilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, benzilo, 2-metoxibenzilo, 2-etoxibenzilo, 4-clorobenzilo, 2,4-diclorobenzilo, 4-fenoxi-2-clorobenzilo, 4-[(1,2,3)-tiadiazol-4-il)benzilo, naftalen-2-ilmetilo, 5-metoxycarbonilpentilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-morfolin-4-il-etilo ou ciclohexilmetilo.

9. Um composto conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes no qual Z é metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, ou benzilo.

10. Um composto seleccionado do grupo constituído por

2-[Benzil-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

N-Hidroxi-2-[(2-metoxi-benzil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-acetamida,

2-[(Etoxi-benzil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

N-Hidroxi-2-[(naftalen-2-il-metil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-acetamida,

2-[(4-Cloro-benzil)-(octano-1-sulfonil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

e sais, solvatos ou hidratos dos mesmos.

11. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes e um veículo farmaceuticamente aceitável para esse fim.

Lisboa, 7 de Junho de 2000



**JORGE CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA