



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

(21) **PI0620655-7 A2**

(22) Data de Depósito: 28/12/2006  
(43) Data da Publicação: 22/11/2011  
(RPI 2133)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 403/04  
C07D 413/04  
C07D 413/14  
C07D 417/04  
C07D 471/04  
C07D 487/04  
C07D 491/04  
C07D 498/04  
A61K 31/435  
A61K 31/495  
A61K 31/41  
A61P 31/04

(54) **Título:** INIBIDORES DE PDF

(30) **Prioridade Unionista:** 30/12/2005 SG 200508608-7

(73) **Titular(es):** Novartis AG

(72) **Inventor(es):** Arkadius Pichota, Jeyaraj Duraiswamy, Mark Schreiber, Thomas Hugo Keller, Zheng Yin

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006070234 de 28/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/077186de 12/07/2007

(57) **Resumo:** INIBIDORES DE PDF. A presente invenção refere-se a novos compostos que são inibidores de peptidil deformilase (PDF). Os compostos são úteis como antiimi-crobianos e antibióticos. Os compostos da invenção mostram inibição seletiva de peptidil deformilase versus outras metaloproteinases tal como MMPs. Métodos de preparação e usos dos compostos são também descritos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE PDF".

CAMPO DA TÉCNICA

5 A presente invenção refere-se a novos compostos, aos usos desses compostos em várias aplicações médicas, incluindo tratamento de distúrbios condescendentes a tratamento pelos inibidores de peptidil deformilase, tal como tratamento de infecções bacterianas tal como tuberculose, e a composições farmacêuticas compreendendo esses compostos.

ANTECEDENTES

10 *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causador da tuberculose (TB), infecta um terço da população mundial, resultando em nove milhões de novos casos de TB ativa e dois milhões de mortes por cada ano (Kremer e outros, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 11(2002), 1033-1049)). TB é atualmente tratada com uma combinação de quatro fármacos (isoniazida, rifampin, 15 pirazinamida, etambutol) que impõe um tratamento de 6-9 meses de duração, freqüentemente sob a observação direta de provedor de cuidado de saúde (Davies e outros, *Exper. Opin. Investig. Drugs*, 12 (2003), 1297-1312).

A principal deficiência deste regime é o tempo de tratamento longo, que torna a obediência do paciente e implementação apropriada um 20 desafio. Mais de dois terços dos pacientes de TB não recebem tratamento para TB completo e apropriado, o que resulta em uma taxa de relapso alta e emergência de resistência a fármaco. Atualmente, cerca de 4% dos casos de TB em todo o mundo são resistentes a múltiplos fármacos (MDR), isto é, resistentes a ambos isoniazida e rifampicina. MDR-TB é difícil de curar, com 25 tempo de tratamento de até 2 anos e uma taxa de falha alta. Novos fármacos de TB são urgentemente necessários para encurtar o tempo de tratamento e tratar TB resistente a multifármaco de uma maneira mais eficaz.

Tratamento de infecção bacteriana em organismos hospedeiros requer um meio eficaz para matar o micróbio enquanto causando o mínimo 30 de prejuízo possível ao hospedeiro. Deste modo, agentes que se direcionam a características únicas a um microorganismo causador da patologia são desejáveis para tratamento. Metaloproteinases são críticas em muitos as-

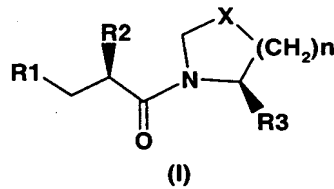
pectos de metabolismo normal. A classe conhecida como metaloproteinase de matriz (MMP) está envolvida em remodelagem de tecido, tal como degradação da matriz extracelular. Distúrbios envolvendo metaloproteinases têm estado implicados em várias doenças tal como câncer, artrite e doenças auto-imunes. Por causa da importância de MMPs em processos fisiológicos normais, seria preferível desenvolver agentes que inibem peptidil deformilase (PDF) enquanto evitando inibição significativa de MMPs.

Alternativamente, inibidores de PDF que também inibem MMPs podem ser de uso onde os benefícios terapêuticos de inibição de PDF superarem o risco de efeitos colaterais de inibição de MMP. Até agora, compostos usando ácido hidroxâmico ou N-formil hidroxilamina são quelantes que exibem atividade antibacteriana apreciável e eficácia *in vivo*, incluindo atividade oral. Derivados de N-formil hidroxilamina são descritos nos Pedidos de Patente Internacionais WO 99/39704 e WO 02/102790. Conforme esperado, inibidores de PDF podem tratar infecções causadas por bactérias resistentes a fármacos atualmente disponíveis. No entanto, resistência a inibidores de PDF tem sido também extensivamente estudada (Clements e outros, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45 (2001), 563-570; Margolis e outros, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44 (2000), 1825-1831; e Margolis e outros, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45 (2001) 2432-2435). A frequência *in vitro* de mutação para resistência é baixa para *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, os dois patógenos de infecção respiratória principais. Para *Staphylococcus aureus*, uma frequência de resistência mais alta é observada, mas esses mutantes resistentes parecem menos virulentos *in vivo*.

Em vista da importância de identificação de novos antibióticos para tratar bactérias resistentes a antibióticos existentes, é desejável desenvolver novos inibidores de PDF para avaliação e uso como agentes antibacterianos e antimicrobianos. A presente invenção satisfaz esta necessidade.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um primeiro aspecto, a invenção provê um composto de fórmula (I) ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável:



onde

$n$  é 1 ou 2;

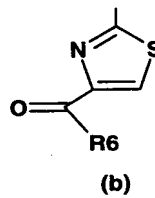
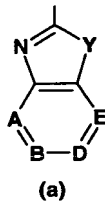
$X$  é  $\text{CH}_2$ , S ou CHF;

$R_1$  é  $-\text{N}(\text{OH})\text{CHO}$  ou  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$

5

$R_2$  é alquila, alquilocicloalquila ou alquilarila ou  $R_2$  representa um grupo cicloalquila, onde o carbono adjacente ao grupo carbonila forma parte do anel cicloalquila;

$R_3$  é um substituinte de fórmula (a) ou (b), ou tetrazolila, 2-pirimidinila ou 4-fenilimidazol-2-ila;



10 onde

$Y$  é NH, O, S ou  $\text{NR}_4$ ;

A, B, D e E são cada um independentemente selecionados de CH, N ou  $\text{CR}_5$ ; ou A e E são CH e B e D são fundidos a e formam parte de um anel arila ou um heterociclo de nitrogênio de 5 ou 6 membros;

15

$R_4$  é hidroxialquila, alquila ou heteroalquila;

$R_5$  é haloalquila, heterociclo opcionalmente substituído com um grupo alquila, halogênio, alquila, amino, ciano, nitro, arila, alcóxi, haloalcóxi,  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_8$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$  ou  $-\text{NHSO}_2\text{R}_9$ ; ou dois grupos  $R_5$  juntos formam um oxigênio de 6 membros contendo heterociclo, opcionalmente substituído com um ou mais halogênios e fundido ao anel de 6 membros de substituinte (a);

20

$R_6$  é amino ou alcóxi;

$R_7$  é H, alquila,  $\text{NHR}_{10}$ ,  $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$  ou  $\text{NH}_2$ ;

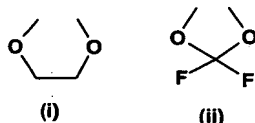
$R_8$  é arila, heterociclo, alquila ou amino;

25

$R_9$  é heteroarila ou arila; e

R10 e R11 são cada um independentemente um grupo alquila, alquenila, alquinila ou arila.

De preferência  $n$  é 1. É também preferido que X seja  $\text{CH}_2$  ou CHF. De preferência R1 é  $-\text{N}(\text{OH})-\text{CHO}$ . É também preferido que R3 seja um substituinte de fórmula (a). É ainda preferido que R3 seja um substituinte de fórmula (a) e Y seja O ou NH. Com mais preferência R3 é um substituinte de fórmula (a) e R5 é trifluormetila, 4-Me-piperizin-1-ila, flúor, cloro, metóxi, amino, metila, ciano, t-butila, fenila, nitro, trifluormetóxi,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2(\text{morfolino})$ ,  $-\text{SO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(2\text{-pirazinila})$  ou  $-\text{NHSO}_2\text{Ph}$ , ou dois grupos R5 juntos formam um substituinte (i) ou (ii);



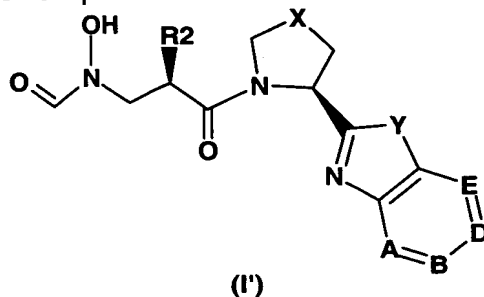
De preferência R2 é alquila inferior, alquilcicloalquila inferior ou alquilarila inferior. Com mais preferência R2 é  $n$ -propila,  $n$ -butila,  $n$ -pentila, ciclopentilmetila ou benzila ou R2 é um grupo cicloexila, onde o carbono adjacente ao grupo carbonila forma parte do anel cicloexila. Com mais preferência R2 é  $n$ -butila.

É preferido que B e D sejam fundidos a um anel fenila ou um anel pirazol.

Alternativamente é preferido que R3 seja um substituinte de fórmula (b) e R6 é amino ou etóxi.

É preferido que R4 seja heteroalquila, com mais preferência um grupo alquila tendo um substituinte alcóxi. Com mais preferência R4 é hidroxietila, metoxietila ou metila.

Em uma modalidade, a invenção provê um composto de fórmula (I') ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável:



onde

R2 é *n*-propila, *n*-butila, *n*-pentila, ciclopentilmetila ou benzila;

X é CH<sub>2</sub> ou CHF;

Y é NH, O ou S; e

5 A, B, D e E são cada um independentemente CH, N ou CR<sub>5</sub>;

onde R5 é conforme definido na reivindicação 10.

De preferência R2 no composto de fórmula (I') é *n*-butila. É também preferido que Y no composto de fórmula (I') seja NH ou O.

10 Em algumas modalidades preferidas, A no composto de fórmula (I) ou (I') é N. É também preferido que B e E sejam ambos N.

De preferência X no composto de fórmula (I) ou (I') seja CH<sub>2</sub>. Alternativamente de preferência X no composto de fórmula (I) ou (I') é CHF.

15 Em outro aspecto, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou (I') conforme acima definido, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável, em combinação com um excipiente, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

20 Em ainda outro aspecto, a invenção provê um método para tratamento e/ou prevenção de uma doença ou distúrbio condescendente a tratamento por inibidores de peptidil deformilase compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele uma quantidade de inibição de peptidil deformilase eficaz de um composto de fórmula (I) ou (I') conforme acima definido, um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável.

25 Em ainda outro aspecto, a invenção provê o uso de uma quantidade de inibição de peptidil deformilase eficaz de um composto de fórmula (I) ou (I') conforme acima definido, um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para tratamento e/ou prevenção de uma doença ou distúrbio condescendente a tratamento por inibidores de peptidil deformilase.

30 Em outro aspecto, a invenção provê uma composição farmacêutica para tratamento e/ou prevenção de uma doença ou distúrbio condescendente a tratamento por inibidores de peptidil deformilase compreendendo

um composto de fórmula (I) ou (I') conforme acima definido, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, em combinação com um excipiente, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

De preferência, a doença ou distúrbio é uma infecção bacteriana. Com mais preferência, a infecção bacteriana é infecção micobacteriana. Com mais preferência ainda, a infecção micobacteriana é causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Com mais preferência, a infecção micobacteriana é causada por uma forma resistente a multifármaco de *Mycobacterium tuberculosis*.

## 10 DESCRIÇÃO DETALHADA

### Definições

A menos que de outro modo declarado, os termos que seguem conforme usado no relatório têm os significados que seguem.

15 O termo "grupo alifático" refere-se a grupos alifáticos saturados ou insaturados, tal como alquila, alquênica ou alquínica, cicloalquila ou alquila substituída incluindo grupos de cadeia reta, cadeia ramificada e cíclicos tendo de 1-10 átomos de carbono.

O termo "alquila" ou "alq" conforme aqui usado refere-se a um grupo alifático de cadeia reta ou ramificada de 1-10 átomos de carbono. O termo "alquila inferior" refere-se a C<sub>1-6</sub> alquila. De preferência, grupos alquila são C<sub>1-7</sub> alquila, particularmente C<sub>1-4</sub> alquila. Exemplos de "alquila" ou "alq" incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *i*-butila, *sec*-butila, *t*-butila, *n*-pentila, neopentila, *n*-hexila, *n*-heptila, ciclopropila, especialmente *n*-butila.

25 O termo "cicloalcano" ou "cicloalquila" refere-se a um anel saturado ou parcialmente saturado (não-aromático) compreendendo de preferência 3 a 8 átomos de carbono. Exemplos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopropila, ciclohexila e cicloheptila. Os grupos "cicloalcano" ou "cicloalquila" contêm de preferência de a partir de 3 a 7 átomos de carbono no anel.

30 Qualquer grupo alquila conforme acima definido pode ser substituído com um ou mais substituintes, de preferência 1 a 3 substituintes, incluindo, mas não limitado a, substituintes tal como halogênio, alcóxi inferior,

hidróxi, mercapto, carbóxi, cicloalquila, arila, heteroarila e similar. Exemplos de grupos alquila substituídos incluem, mas não estão limitados a, grupos haloalquila tal como fluormetila, difluormetila, trifluormetila e pentafluoretila ou outros grupos alquila substituídos tal como hidroximetila, 1- ou 2-  
5 hidroxietila, metoximetila, 1- ou 2-etoxietila, carboximetila, 1- ou 2-carboxietila e similar.

O termo "arila" ou "Ar" refere-se a um grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono tendo um anel simples (incluindo, mas não limitado a, grupos tal como fenila) ou anéis condensados múltiplos (incluindo, mas não limitado a, grupos tal como naftila ou antrila) e é especialmente  
10 fenila.

O termo "carbonilamina" conforme aqui usado refere-se a um grupo  $-NHC(O)-$  onde a porção amino do grupo é ligada à porção arila/heteroarila e a porção arila/heteroarila do grupo é ligada azaciclo  $C_{4-7}$  alcano, tiazaciclo  $C_{4-7}$  alcano ou imidazaciclo  $C_{4-7}$  alcano.  
15

O termo "heteroarila" ou "HetAr" refere-se a um heterociclo aromático monocíclico de 4 a 7 membros ou biciclo que é composto de 4 a 7 membros, heterociclo aromático monocíclico de 4 a 7 membros e um anel benzeno fundido. A heteroarila tem pelo menos um heteroátomo, de preferência pelo menos dois heteroátomos, incluindo, mas não limitado a, heteroátomos tal como N, O e S, dentro do anel. Uma porção heteroarila preferida é um heterociclo monocíclico de 5 ou 6 membros tendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos de nitrogênio no anel. Exemplos de grupos heteroarila são piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, N-óxido de piridazinila, piperidinila, benzo-  
20 dioxolanila, morfolino, triazina, tiazolila ou tetrazolila.

Um grupo arila ou heteroarila pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais substituintes incluindo, mas não limitado a,  $C_{1-7}$  alquila, particularmente  $C_{1-4}$  alquila tal como metila, hidróxi, alcóxi, acila, acilóxi, SCN, ciano, nitro, tioalcóxi, fenila, heteroalquilarila, alquilsulfonila, halogênio  
30 e formila.

O termo "heteroalquila" refere-se a  $C_{1-8}$  alquila saturada ou insaturada conforme acima definido, e especialmente  $C_{1-4}$  heteroalquila que con-

tém um ou mais heteroátomos, como parte das cadeias principais, ramificadas ou cíclicas no grupo. Heteroátomos podem ser independentemente selecionados do grupo consistindo em -NR- onde R é hidrogênio ou alquila, -S-, -O- e -P-; de preferência -NR- onde R é hidrogênio ou alquila e/ou -O-.

5 Grupos heteroalquila podem ser ligados ao restante da molécula ou em um heteroátomo (se uma valência estiver disponível) ou em um átomo de carbono. Exemplos de grupos heteroalquila incluem, mas não estão limitados a, grupos tal como -O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-S-CH<sub>3</sub> e -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

10 O grupo heteroalquila pode ser não-substituído ou substituído com um ou mais substituintes, de preferência um a três substituintes, incluindo, mas não limitado a, alquila, halogênio, alcóxi, hidroxila, mercapto, carbóxi e especialmente fenila. O(s) heteroátomo(s) bem como os átomos de carbono do grupo podem ser substituídos. O(s) heteroátomo(s) podem também estar em forma oxidada.

15 O termo "alcóxi" conforme aqui usado refere-se a uma C<sub>1-10</sub> alquila ou alquenila ligada a um átomo de oxigênio. Alcóxi é de preferência C<sub>1-7</sub> alcóxi, com mais preferência C<sub>1-4</sub> alcóxi. Exemplos de grupos alcóxi incluem, mas não estão limitados a, grupos tal como metóxi, etóxi, *n*-butóxi, *tert*-butóxi e alilóxi.

20 O termo "acila" conforme aqui usado refere-se ao grupo -C(O)R onde R é alquila, especialmente C<sub>1-7</sub> alquila tal como metila. Exemplos de grupos acila incluem, mas não estão limitados a, acetila, propanoíla e butanoíla.

25 O termo "acilóxi" conforme usado aqui refere-se ao grupo -OC(O)R, onde R é hidrogênio, alquila, especialmente C<sub>1-7</sub> alquila tal como metila ou etila, ou fenila ou alquila substituída conforme acima definido.

O termo "halogênio" ou "halo" conforme aqui usado refere-se a cloro, bromo, flúor, iodo e especialmente flúor ou cloro.

30 O termo "tioalcóxi" conforme aqui usado significa um grupo -SR onde R é um grupo alquila conforme acima definido, por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio e similar.

O termo "heteroalquilarila" conforme aqui usado significa um grupo heteroalquila, por exemplo,  $-O-CH_2$ -substituído com um grupo arila, especialmente fenila. O grupo fenila em si pode ser também substituído com um ou mais substituintes tal como halogênio, especialmente flúor e cloro, e alcóxi tal como metóxi.

O termo "alquilsulfonila" conforme aqui usado significa um grupo  $-SO_2R$  onde R é alquila, especialmente  $C_{1-7}$  alquila, tal como metil sulfonila.

O termo "alquilcicloalquila" conforme aqui usado significa  $-R$ -cicloalquila onde R é um grupo alquila conforme acima definido. Exemplos incluem ciclopentilmetila.

O termo "alquilarila" conforme aqui usado significa  $-R$ -arila onde R é um grupo alquila conforme acima definido. Exemplos incluem benzila.

"Grupo de proteção" refere-se a um grupo químico que exhibe as características que seguem:

1) reage seletivamente com a funcionalidade desejada em bom rendimento para dar um substrato protegido que é estável às reações projetadas para as quais proteção é desejada; 2) é seletivamente removível do substrato protegido para dar a funcionalidade desejada; e 3) é removível em bom rendimento por reagentes compatíveis com os outro(s) grupo(s) funcional(ais) presente(s) ou gerado(s) em tais reações projetadas. Exemplos de grupos de proteção adequados podem ser encontrados em Greene e outros, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons, Inc., Nova York (1991). Grupos de proteção amino preferidos incluem, mas não estão limitados a, benziloxicarbonila (CBz), t-butil-oxicarbonila (Boc), t-butildimetilsilila (TBDMS), 9-fluorenilmetil-oxicarbonila (Fmoc) ou grupos de proteção fotolábeis adequados tal como 6-nitroveratriloxi carbonila (Nvoc), nitropiperonila, pirenilmtoxycarbonila, nitrobenzila, dimetil dimetoxibenzila, 5-bromo-7-nitroindolina e similar. Grupos de proteção hidróxi preferidos incluem Fmoc, TBDMS, grupos de proteção fotolábeis (tal como nitroveratriloxi metil éter (Nvom)). Mom (metóxi metil éter) e Mem (metóxi etóxi metil éter). Grupos de proteção particularmente preferidos incluem NPEOC (4-nitrofenetiloxicarbonila) e NPEOM (4-nitrofenetiloxi-metiloxicarbonila).

Será compreendido que os compostos de fórmula (I) podem existir na forma de isômeros ópticos, racematos ou diastereoisômeros, por exemplo, isômeros ópticos na configuração R- ou S-. Deve ser compreendido que a presente invenção compreende todos os enantiômeros e suas misturas. Consideração similar se aplica em relação a materiais de partida exibindo átomos de carbono assimétricos conforme mencionado.

Os compostos da invenção podem existir na forma de sais cristalinos sólidos. De preferência os sais cristalinos são sais de metal, de preferência de metais divalentes, embora para alguns compostos seja possível formar sólidos cristalinos usando contra-íons monovalentes, tal como Na. O contra-íon é de preferência Mg, Ca ou Zn.

Os compostos da invenção podem tipicamente estar na forma de um hidrato ou uma mistura de solvato/hidrato. Tipicamente, o sal cristalino da invenção contém cerca de 2 a 8 águas de hidratação, mais tipicamente cerca de 2 a 6 águas de hidratação e mais tipicamente ainda cerca de 2 a 4 águas de hidratação. Deste modo, o sal cristalino da invenção tipicamente compreende mais de 2% de água, mais tipicamente cerca de 4 a 12% de água e mais tipicamente ainda cerca de 8 a 9% de água. Solvatos podem ser de um ou mais solventes orgânicos, tal como alcoóis de alquila inferior, tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol ou suas misturas.

Os compostos da invenção, por exemplo, os compostos de fórmula (I), podem existir em forma livre ou em forma de sal, por exemplo, na forma de um sal farmacologicamente aceitável. Um "sal farmacologicamente aceitável" de um composto significa um sal fisiologicamente e farmacologicamente aceitável que possui a atividade farmacológica desejada do composto de origem e não dá efeitos toxicológicos indesejados. Tais sais incluem:

(1) sais de adição ácidos, formados com ácidos inorgânicos tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similar; ou formados com ácidos orgânicos tal com ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ben-

zóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico e similar; ou

(2) sais formados quando um próton ácido presente no composto de origem ou é substituído por um íon de metal, por exemplo, íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino-terroso ou um íon de alumínio; ou coordenado com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina e similar.

Um composto da invenção, por exemplo, os compostos de fórmula (I), pode agir como um pró-fármaco. "Pró-fármaco" significa qualquer composto que libera um fármaco de origem ativo de acordo com a fórmula (I) *in vivo* quando tal pró-fármaco é administrado a um indivíduo mamífero. Pró-fármacos de um composto de fórmula (I) são preparados através da modificação de grupos funcionais presentes no composto de fórmula (I) de maneira tal que as modificações podem ser clivadas *in vivo* para liberar o composto de origem. Pró-fármacos incluem compostos de fórmula (I) onde um grupo hidróxi, amino ou sulfidril é ligado a qualquer grupo que possa ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo hidroxila, amino ou sulfidril livre, respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não estão limitados a, ésteres (por exemplo, derivados de acetato, formato e benzoatos), carbamatos (por exemplo, N,N-dimetilamino-carbonila) de grupos hidróxi-funcionais em compostos de fórmula (I) e similar.

Derivados funcionais de compostos de fórmula (I) incluem, por exemplo, cloreto ácido, anidrido ácido ou um éster ativado.

### 30 Compostos da Invenção

Os compostos da presente invenção podem ser usados para o tratamento ou prevenção de distúrbios infecciosos causados por uma varie-

dade de organismos bacterianos/eucarióticos. Os compostos da presente invenção são especialmente úteis para tratamento de pacientes infectados com *Mycobacterium tuberculosis*, incluindo cepas que são resistentes a multifármacos. Outras doenças menos conhecidas e freqüentemente negligenciadas podem ser também tratadas com os compostos da presente invenção. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, *Mycobacterium avium* (frequentemente uma infecção secundária em pacientes com AIDS); *Mycobacterium ulcerans* (*Buruli ulcer*). Doenças parasíticas causadas por protistas eucarióticos tal como *Plasmodium falciparum* (malária), *Plasmodium vivax* (malária), *Trypanosoma brucei* (doença do sono), *Trypanosoma cruzi* (Doença de Chagas), *Leishmania donovani* (Kalazer) e *Leishmania major* (Leishmaniose) e outras doenças que podem ser tratadas usando os compostos da presente invenção.

Os compostos da presente invenção têm propriedades PK ótimas e são particularmente adequados para tratamento crônico. Ainda, os compostos têm uma inibição reduzida ou eliminada de CYP450 e MMP, bem como uma liberação reduzida de aminas aromáticas *in vivo*, uma característica importante em evitar metemoglobinemia.

Os compostos da invenção também têm de preferência segurança, toxidez e propriedades farmacocinéticas aperfeiçoadas, por exemplo, uma diminuição ou eliminação de eventos adversos potenciais em humanos com relação a compostos da técnica anterior.

Os valores de  $IC_{50}$  dos compostos de fórmula (I) determinados para peptidil deformilase contendo zinco variam de a partir de cerca de 0,001  $\mu M$  a cerca de 0,2  $\mu M$ . De preferência os valores de  $IC_{50}$  dos compostos de fórmula (I) estão abaixo de 0,2  $\mu M$ , com mais preferência abaixo de 0,1  $\mu M$ , com mais preferência ainda abaixo de 0,05  $\mu M$  e com mais preferência abaixo de 0,01  $\mu M$ . Os valores de  $IC_{50}$  dos compostos de fórmula (I) determinados para peptidil deformilase contendo níquel variam de a partir de cerca de 0,005  $\mu M$  a cerca de 3  $\mu M$ . De preferência os valores de  $IC_{50}$  dos compostos de fórmula (I) estão abaixo de 3  $\mu M$ , com mais preferência abaixo de 2  $\mu M$ , com mais preferência abaixo de 1,5  $\mu M$ , com mais preferência abaixo de 1

$\mu\text{M}$ , com mais preferência ainda abaixo de  $0,5 \mu\text{M}$ , com mais preferência ainda abaixo de  $0,1 \mu\text{M}$  e com mais preferência abaixo de  $0,01 \mu\text{M}$ .

Em um aspecto, composições para tratamento ou prevenção de distúrbios infecciosos são providas, compreendendo um composto da invenção, um seu sal farmacologicamente aceitável ou um pró-fármaco dele, conforme aqui descrito em combinação com um veículo farmacologicamente aceitável. Em outra modalidade, tais composições incluem ainda outro agente terapêutico.

Em outro aspecto, é provida uma quantidade de dosagem de um composto da invenção, um seu sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco dele, conforme aqui descrito em uma quantidade eficaz para o tratamento, prevenção ou alívio de um distúrbio, tal como um distúrbio infeccioso. Esses compostos ou derivados deles podem ser avaliados quanto à atividade contra agentes microbianos diferentes e dosagens apropriadas podem ser determinadas usando métodos disponíveis na técnica.

Os compostos da invenção podem ser usados para tratar um indivíduo para tratar, prevenir ou reduzir a severidade de uma infecção. Indivíduos incluem animais, plantas, produtos de sangue, culturas e superfícies tal como equipamento médico ou de pesquisa, tal como vidro, agulhas, equipamento cirúrgico e tubos, e objetos pretendidos para implante temporário ou permanente em um organismo. Animais preferidos incluem mamíferos, por exemplo, camundongos, ratos, gatos, cachorros, vacas, ovelha, porcos, cavalos, suíno, primatas, tal como macacos *rhesus*, chimpanzés, gorilas e com mais preferência seres humanos. Tratamento de um indivíduo inclui, mas não está limitado a, prevenção, redução ou eliminação dos sintomas clínicos causados por uma infecção de um indivíduo por um microorganismo; prevenção, redução ou eliminação de uma infecção de um indivíduo por um microorganismo; ou prevenção, redução ou eliminação de contaminação de um indivíduo por um microorganismo. O microorganismo envolvido é de preferência um procarionte, com mais preferência uma bactéria ou um protista eucariótico.

Em um aspecto, métodos de tratamento ou prevenção de um

distúrbio infeccioso em um indivíduo, tal como um ser humano ou outro sujeito animal, que são responsivos à inibição de peptidil deformilase são providos, através da administração ao indivíduo de uma quantidade de inibição de peptidil deformilase de um composto da invenção, um seu sal farmacologicamente aceitável ou um pró-fármaco dele. Em uma modalidade, o composto ou seu derivado é administrado em uma forma farmacologicamente aceitável opcionalmente em um veículo farmacologicamente aceitável. O composto da invenção, seu sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco dele pode ser administrado sozinho ou em combinação com outro agente terapêutico.

5

10 Exemplos de tais agentes terapêuticos incluem, mas não estão limitados a,  $\beta$ -lactama, quinolona, macrólido, glicopeptídeo e oxazolidinona. Conforme aqui usado, um "distúrbio infeccioso" é qualquer distúrbio caracterizado pela presença de uma infecção microbiana, tal como a presença de bactérias. Tais distúrbios infecciosos incluem, por exemplo, tuberculose e tuberculose

15 resistente a multifármaco, infecções do sistema nervoso central, infecções do ouvido externo, infecções do ouvido médio, tal como otite média aguda, infecções dos seios cranianos, infecções do olho, infecções da cavidade oral, tal como infecções dos dentes, gengivas e mucosa, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções genitourinárias, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia,

20 infecções do osso e juntas, infecções da pele e estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia antibacteriana de cirurgia, profilaxia antibacteriana em pacientes imunossuprimidos, tal como pacientes recebendo quimioterapia para câncer, ou pacientes com transplante de órgão e doenças crônicas causadas por organismos infecciosos, por exemplo, arteriosclerose.

25

Os compostos e composições compreendendo os compostos podem ser administrados por vias tal como topicamente, localmente ou sistemicamente. Aplicações sistêmicas incluem qualquer método de introdução do composto nos tecidos do corpo, por exemplo, administração intratecal,

30 epidural, intramuscular, transdermal, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, sublingual, nasal, vaginal, retal ou oral. A dosagem específica de anti-

microbiano a ser administrada, bem como a duração de tratamento, pode ser ajustada conforme necessário.

5 Em outro aspecto da presente invenção, são providos métodos para inibição de peptidil deformilase. Em uma modalidade, o método compreende administração a um indivíduo com necessidade dele de uma quantidade de inibição de peptidil deformilase eficaz de um composto de fórmula (I), um seu sal farmacologicamente aceitável ou um pró-fármaco dele. Os termos "indivíduo" e "quantidade de inibição de peptidil deformilase eficaz" são conforme acima definido.

10 Em ainda outro aspecto da invenção, é também provido o uso de um composto da fórmula (I), um sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco dele na preparação ou um pró-fármaco dele na preparação de um medicamento para uso no tratamento de doenças mediadas por agentes infecciosos expressando peptidil deformilase biologicamente ativa.

15 Outros Aspectos

A presente invenção também provê composições farmacêuticas que compreendem um composto bioativo de fórmula (I), um seu sal farmacologicamente aceitável, ou um pró-fármaco dele, e um veículo farmacologicamente aceitável. As composições da invenção incluem aqueles em uma forma adaptada para uso oral, tópico ou parenteral e podem ser usadas para o tratamento de infecção bacteriana em um indivíduo tal como animais, de preferência mamíferos, com mais preferência seres humanos. As composições farmacêuticas podem ainda incluir outro agente terapêutico conforme descrito abaixo.

25 Os compostos antibióticos, também aqui referidos como compostos antimicrobianos, de acordo com a invenção podem ser formulados para administração de qualquer maneira conveniente para uso em medicina humana ou veterinária, em analogia com outros antibióticos. Tais métodos são conhecidos na técnica (vide, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Easton, PA: Mack Publishing Co.) e não são descritos em detalhes aqui.

A composição pode ser formulada para administração através de

qualquer via conhecida na técnica, tal como subdermal, inalação, oral, tópica ou parenteral. As composições podem estar em qualquer forma conhecida na técnica, incluindo, mas não limitado a, comprimidos, cápsulas, *wafers*, *fast melts* (sem *wafers*), pós, grânulos, pastilhas, cremes ou preparações  
5 líquidas, tal como soluções ou suspensões parenterais orais ou estéreis. Os compostos podem ser também administrados em formulações lipossomais, micelares ou microemulsões. Os compostos podem ser também administrados como pró-fármacos, onde o pró-fármaco administrado sofre biotransformação no mamífero tratado para uma forma que é biologicamente ativa.

10 As formulações tópicas da presente invenção podem ser apresentadas como, por exemplo, unguentos, cremes ou loções, soluções, pastas, emulsões, *plasters*, unguentos para o olho e gotas para o olho ou nariz, curativos impregnados, emplastros transdermais, *sprays* ou aerossóis, e podem conter aditivos convencionais apropriados tal como conservantes, sol-  
15 ventes para auxiliar na penetração de fármaco e emolientes em unguentos e cremes.

As formulações podem também conter veículos convencionais compatíveis, tal como bases de creme ou unguento e etanol ou alcoóis de oleíla para loções. Tais veículos podem estar presentes, por exemplo, de a  
20 partir de cerca de 1% até cerca de 99% da formulação. Por exemplo, eles podem formar até cerca de 80% da formulação.

Comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar em forma de apresentação de dose unitária e podem conter excipientes convencionais tal como agentes de ligação, por exemplo, xarope, acácia, gelati-  
25 na, sorbitol, tragacanto ou polivinilpirrolidona; cargas, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes de formação de comprimido, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata; ou agentes umectantes aceitáveis, tal como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos  
30 podem ser revestidos de acordo com métodos bem-conhecidos em prática farmacêutica padrão.

Preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exem-

plo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires ou podem estar presentes como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tal como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, metilcelulose, xarope de glicose, gelatina, hidroxietil  
5 celulose, carboximetil celulose, gel de esterato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes emulsificantes, por exemplo, lecitina, monooleato sorbitano ou acácia; veículos não-aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoa, ésteres oleosos tal como glicerina, propileno glicol ou álcool de etila; conservantes, por exemplo, metil ou  
10 propil p-hidroxibenzoato ou ácido sórbico, e, se desejado, agentes aromatizantes ou de coloração convencionais.

Para administração parenteral, formas fluidas de dosagem unitária são preparadas utilizando o composto e um veículo estéril, água sendo  
15 preferida. O composto, dependendo do veículo e da concentração usada, pode ser ou suspenso ou dissolvido no veículo ou outro solvente adequado. Na preparação de soluções, o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizado em filtro antes de enchimento em um frasco ou ampola adequado e vedação. Vantajosamente, agentes tal como um conservante  
20 anestésico local e agentes de tamponamento podem ser dissolvidos no veículo. Para aumentar a estabilidade, a composição pode ser congelada após enchimento no frasco e a água removida sob vácuo. O pó liofilizado seco é então vedado no frasco e um frasco de água acompanhante para injeção pode ser fornecido para reconstituir o líquido antes do uso. Suspensões pa-  
25 renterais são preparadas substancialmente da mesma maneira exceto que o composto é suspenso no veículo ao invés de ser dissolvido e esterilização não pode ser realizada através de filtragem. O composto pode ser esterilizado através de exposição a óxido de etileno antes de suspensão no veículo estéril. Vantajosamente, um agente tensoativo ou umectante é incluído na  
30 composição para facilitar distribuição uniforme do composto.

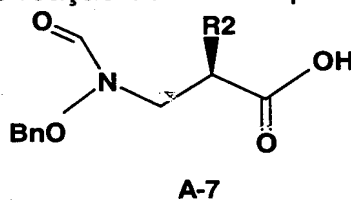
As composições podem conter, por exemplo, de a partir de cerca de 0,1% em peso a cerca de 99% em peso, por exemplo, de a partir de cer-

ca de 10-60% em peso, do material ativo, dependendo do método de administração. Onde as composições compreenderem unidades de dosagem, cada unidade vai conter, por exemplo, de a partir de cerca de 1-1000 mg do ingrediente ativo.

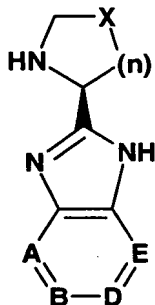
- 5 A dosagem do composto da invenção vai variar com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a doença indicada, bem como outros fatores tal como a idade do paciente, peso do corpo, saúde geral e sexo. Por exemplo, a dosagem conforme empregado para tratamento humano adulto vai variar, por exemplo, de a partir de cerca
- 10 de 1-3000 mg por dia, por exemplo, 1500 mg por dia, dependendo da via e da frequência de administração. Tal dosagem corresponde a cerca de 0,015-50 mg/kg por dia. Adequadamente a dosagem é, por exemplo, de a partir de cerca de 5-20 mg/kg por dia.

- 15 Formulações farmacêuticas representativas contendo um composto de fórmula (I) são descritas abaixo.

A presente invenção também provê um processo para preparação de um composto da invenção, por exemplo, um composto de fórmula (I), processo que compreende reação de um composto de fórmula (A7):



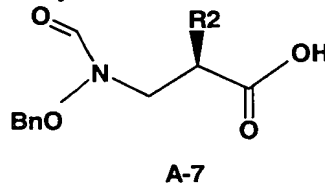
onde R2 é conforme aqui definido, com um composto de fórmula (E5):



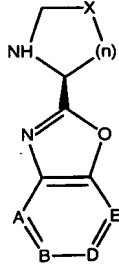
- 20 onde X é CH<sub>2</sub> ou CHF;  
e A, B, D, E é CH, N ou CR<sub>5</sub> conforme aqui definido.

A presente invenção também provê um processo para prepara-

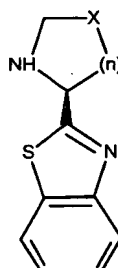
ção de um composto da invenção, por exemplo, um composto de fórmula (I), processo que compreende reação de um composto de fórmula (A7):



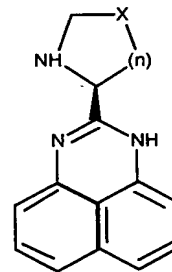
com um dos compostos que seguem:



F-5



K-4



L-3

onde X é CH<sub>2</sub> ou CHF;

- 5 e A, B, D, E é CH, N ou CR<sub>5</sub> conforme aqui definido.

As reações acima podem ser realizadas de acordo com métodos conhecidos na técnica ou conforme revelado nos Exemplos abaixo. A reação pode ser convenientemente realizada na presença de uma base e então seguida por hidrogenação, de preferência na presença de um catalisador de hidrogenação. Bases adequadas incluem, por exemplo, base Hunig (isto é, diisopropiletilamina) e bases inorgânicas tal como bicarbonato de sódio. O catalisador de hidrogenação, de preferência um catalisador de paládio, por exemplo, paládio sobre negro-de-fumo ou negro de paládio, pode então ser adicionado ao produto resultante, por exemplo, após concentração e agitado sob uma atmosfera de hidrogênio, por exemplo, por cerca de 16 a cerca de 24 horas. O catalisador de paládio pode ser adicionado de preferência de a partir de cerca de 5% em mol a cerca de 10% em mol do produto concentra-

10

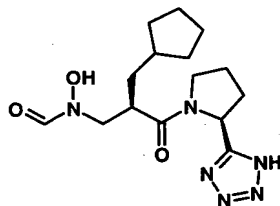
15

do.

A invenção também compreende outros inibidores de peptidil deformilase que são descritos abaixo.

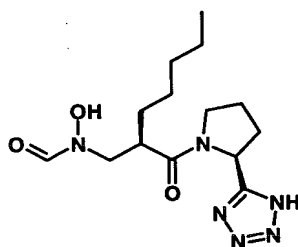
20

O composto N-((R)-2-Ciclopentilmetil-3-oxo-3-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-propil]-N-hidróxi-formamida tendo a fórmula estrutural:



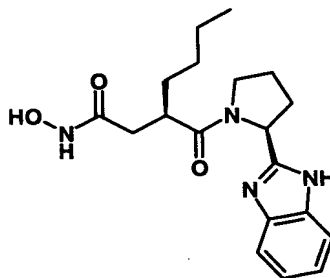
- e um processo para sua fabricação, processo que compreende reação de ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-5-pirrolidin-2-il-1H-tetrazol H-2 (preparação é descrita no Procedimento Geral H) de acordo com o Procedimento Geral B.

O composto N-hidróxi-N-[(R)-2-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptil]-formamida tendo a fórmula estrutural:



- e um método para sua fabricação que compreende reação de ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-5-pirrolidin-2-il-1H-tetrazol H-2 (preparação é descrita no Procedimento Geral H) de acordo com o procedimento geral B.

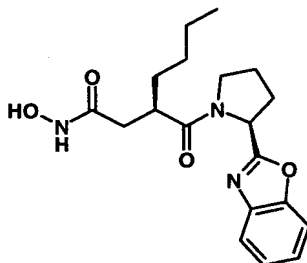
O composto hidroxiamida do ácido (R)-3-[(S)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico tendo a estrutura química:



- e um processo para sua preparação, processo que compreende reação de um composto de fórmula (D1) com um composto de fórmula (E5) de acordo com o Procedimento Geral D.

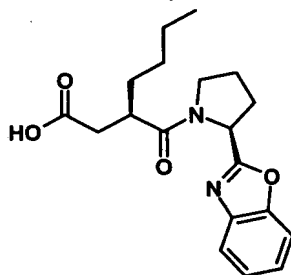
O composto hidroxiamida do ácido (R)-3-[(S)-2-benzooxazol-2-il-

pirrolidino-1-carbonil)-heptanóico tendo a estrutura química:



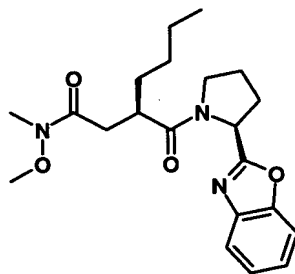
e um processo para sua preparação, processo que compreende reação de um composto de fórmula (D1) com um composto de fórmula (F5) de acordo com o Procedimento Geral D.

- 5 O composto ácido (R)-3-((S)-2-benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-heptanóico tendo a estrutura química:



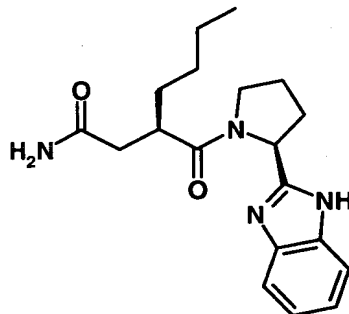
- composto que é preparado a partir de 4-terc-butil éster do ácido (R)-2-butil-succínico D-1 (conforme descrito em D) e (S)-2-pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (preparação conforme descrito no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral D.
- 10

O composto metóxi-metil-amida do ácido (R)-3-((S)-2-benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-heptanóico tendo a estrutura química:



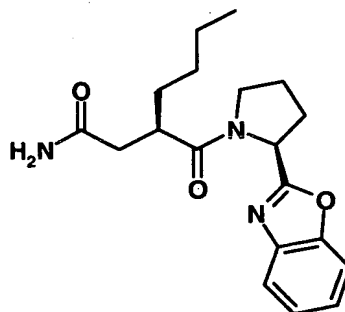
- composto que é preparado a partir de ácido (R)-3-((S)-2-Benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-heptanóico (preparação é descrita no Exemplo 61) e O,N-dimetil-hidroxilamina comercialmente disponível através de tratamento com EDC/HOBt em DMF.
- 15

O composto amida do ácido (R)-3-[(S)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico tendo a estrutura química:



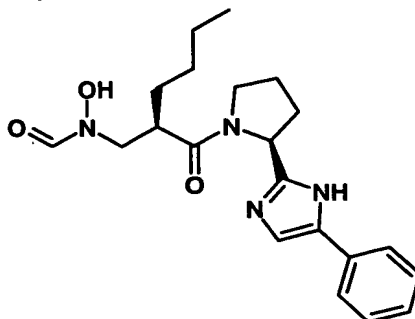
que é preparado através de tratamento com ácido (R)-3-[(S)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico (preparação é descrita no exemplo 60) com amônia em metanol.

O composto amida do ácido (R)-3-[(S)-2-benzooxazol-2-il]-pirrolidino-1-carbonil)-heptanóico tendo a estrutura química:



composto que é preparado através do tratamento do ácido (R)-3-[(S)-2-benzooxazol-2-il]-pirrolidino-1-carbonil)-heptanóico (preparação é descrita no exemplo 61) com amônia em metanol.

O composto N-hidróxi-N-[(R)-2-[(S)-2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-formamida tendo a estrutura química:

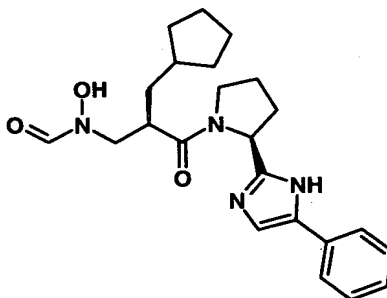


composto que é preparado a partir de ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e áci-

do 5-Fenil-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-imidazol G-2 (preparação é descrita no Procedimento Geral G) de acordo com o Procedimento Geral B.

O composto N-((R)-2-ciclopentilmetil-3-oxo-3-[(S)-2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidino-1-il]-propil)-N-hidróxi-formamida tendo a estrutura química:

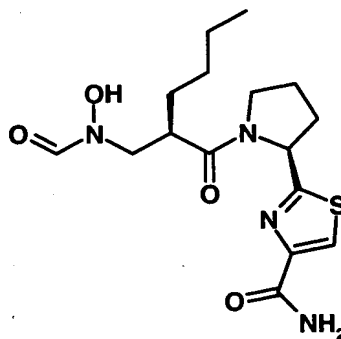
5



composto que é preparado a partir de ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 5-fenil-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-imidazol G-2 (preparação é descrita no Procedimento Geral G) de acordo com o Procedimento Geral B.

10

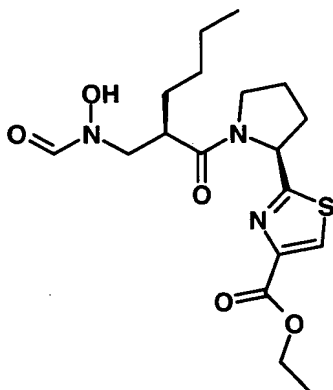
O composto amida do ácido 2-((S)-1-((R)-2-[(formil-hidróxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico tendo a estrutura química:



composto que é preparado a partir do ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e amida do ácido (S)-2-pirrolidin-2-il-tiazol-4-carboxílico e J-4 (preparação é descrita no Procedimento Geral J) de acordo com o Procedimento Geral C.

15

O composto etil éster do ácido 2-((S)-1-((R)-2-[(formil-hidróxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico, que tem a estrutura química:



composto que é preparado a partir do ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e etil éster do ácido (S)-2-pirrolidin-2-il-tiazol-4-carboxílico J-4 (preparação é descrita no Procedimento Geral J) de acordo com o Procedimento Geral C.

Na medida em que a produção de materiais de partida não é particularmente descrita, os compostos de material de partida são conhecidos ou podem ser preparados analogamente a métodos conhecidos no campo ou conforme revelado nos exemplos a seguir.

Todas as patentes, pedidos de patente e publicações citadas neste pedido são aqui incorporados a título de referência em sua totalidade para todos os propósitos como se cada patente, pedido de patente ou publicação individual fosse então individualmente indicada.

#### Abreviações

15	AcOH, HOAc	=	ácido acético
	Ac <sub>2</sub> O	=	anidrido acético
	BOC, Boc	=	t-butiloxicarbonila
	DCM	=	diclorometano
	DIEA	=	diisopropiletilamina
20	DMF	=	dimetilformamida
	DMSO	=	dimetilsulfóxido
	Et	=	etila
	EtOAc	=	acetato de etila
	Fmoc, Fmoc	=	9-fluorenilmetiloxicarbonila
25	HATU	=	hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio

	MCPBA	=	ácido meta-cloroperóxi-benzóico
	Me	=	metila
	Ph	=	fenila
	MeOH	=	metanol
5	MMP	=	metaloproteinase de matriz
	NVOM	=	nitroveratriloimetil éter
	p-TSA	=	ácido p-toluenossulfônico
	rt	=	temperatura ambiente
	TFA	=	ácido trifluoracético
10	tBu	=	t-butila
	THF	=	tetraidrofurano
	THP	=	2-tetrahidropiranila
	TsOH ou p-TSA	=	ácido toluenossulfônico

#### MÉTODOS SINTÉTICOS GERAIS

15 Os compostos da presente invenção podem ser feitos através dos métodos mostrados nos esquemas de reação mostrados abaixo.

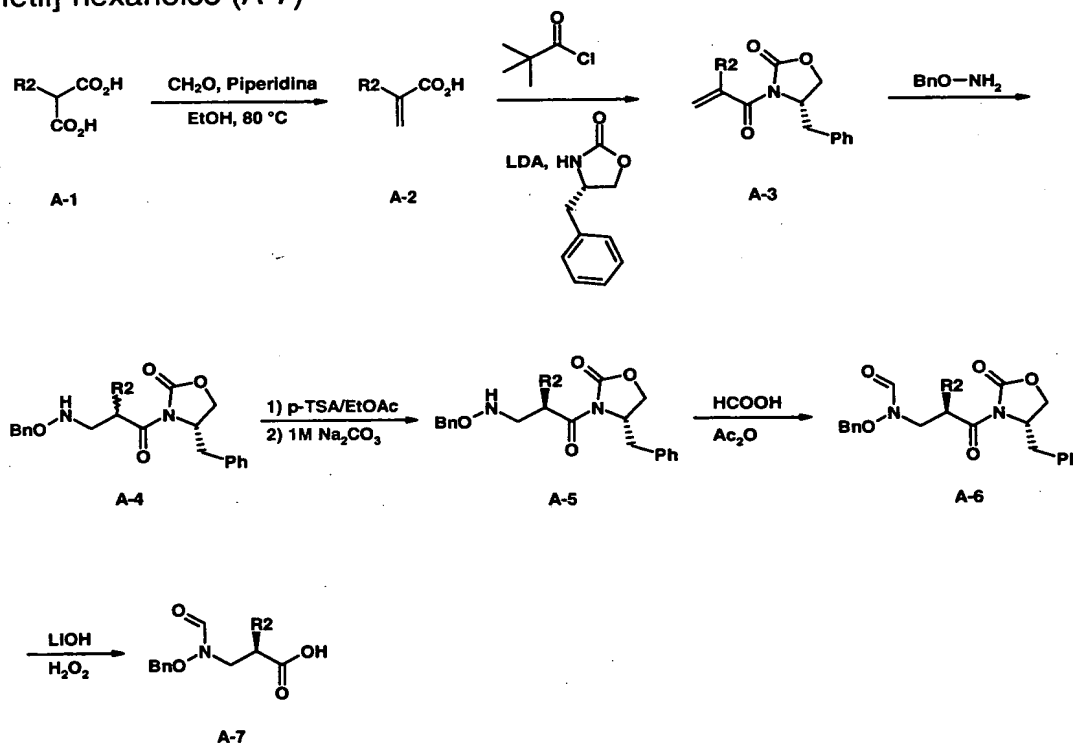
Os materiais e partida e reagentes usados na preparação desses compostos ou estão disponíveis de fornecedores comerciais tal como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemie ou Sigma (St. Louis, Missouri, USA) ou são  
 20 preparados através de métodos conhecidos daqueles versados na técnica seguindo procedimentos mostrados em referências tal como *Fieser e Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 e *Supplementals* (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volumes 1-40  
 25 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4ª Edição) e *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Os esquemas são meramente ilustrativos de alguns métodos através dos quais os compostos da presente invenção  
 30 podem ser sintetizados, e várias modificações desses esquemas podem ser feitas e serão sugeridas a um versado na técnica tendo feito referência a esta descrição.

Os materiais de partida e intermediários da reação podem ser isolados e purificados se desejado usando técnicas convencionais, incluindo, mas não limitado a, filtragem, destilação, cristalização, cromatografia e similar. Tais materiais podem ser caracterizados usando meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

### Preparação de Compostos de Fórmula (I)

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados através de métodos bem-conhecidos na técnica de química orgânica. Procedimentos sintéticos representativos para preparação de compostos da presente invenção são ilustrados e descritos em detalhes abaixo. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser preparados usando os vários compostos de partida, compostos intermediários ou produtos finais conforme descrito nos Esquemas A-N abaixo.

**PROCEDIMENTO GERAL A: Síntese do ácido 2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico (A-7)**



#### Etapa 1: Ácido 2-n-butil acrílico (A-2)

A uma solução de ácido alquil malônico A-1 ( $\text{R}_2 = n$ -butila (107,4 mmoles) em etanol (200 mL) são adicionados piperidina (12,7 mL, 128,8

mmoles, 1,2 equiv.) e 37% de formaldeído aquoso (40,0 mL, 536,9 moles, 5 equiv.). A solução é aquecida para 80° C tempo durante o qual um precipitado aparece, e então gradualmente redissolve durante 1 hora. A mistura de reação é agitada a 80° C da noite para o dia, então esfriada para temperatura ambiente (rt). Os solventes são removidos sob pressão reduzida e o resíduo é dissolvido em acetato de etila, lavado sucessivamente com HCl a 1M e salmoura, seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrado. O filtrado é concentrado para dar o composto do título A-2 como um óleo transparente.

Etapa 2: 4-benzil-3-(2-butil-acrilóil)-oxazolidin-2-ona (A-3)

10                   Ácido 2-*n*-butil acrílico (9,90 g, 77,2 mmoles e 1 equiv.) é dissolvido em THF seco (260 mL) e esfriado para -78° C sob uma cobertura de nitrogênio. Base de Hunig (17,5 mL, 100,4 mmoles, 1,3 equiv.) e cloreto de pivaloíla (9,5 mL, 77,2 mmoles, 1 equiv.) são adicionados em tal taxa de modo que a temperatura permaneceu abaixo de -60° C. A mistura é agitada  
15 a -78° C por 30 minutos, aquecida para rt por 2 horas e finalmente esfriada de volta para -78° C.

Em um frasco separado, (*S*)-(-)-4-benzil-2-oxazolidinona (13,49 g, 77,24 mmoles) é dissolvida em THF seco (150 mL) e esfriada para -78° C sob uma cobertura de nitrogênio. *n*-Butillítio (solução em hexanos a 2,5M, 30,9 mL, 77,2 mmoles, 1 equiv.) é adicionado lentamente a -78° C e a mistura é agitada por 30 minutos em rt. O ânion resultante é lentamente transferido através de uma cânula para o recipiente de reação original. A mistura é deixada aquecer para rt e é agitada da noite para o dia em rt. A reação é extinta com KHCO<sub>3</sub> a 1M e os solventes são removidos sob pressão reduzida. O resíduo é dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para dar um óleo amarelo que é purificado através de cromatografia *instantânea* (hexano:acetato de etila = 4:1) para dar o composto do título A-3 como um sólido branco (15,0 g, 52,2 mmoles, 68%).

30                   Etapa 3: 4-benzil-3-[2-(benziloxiamino-metil)-hexanoil]-oxazolidin-2-ona (sal do ácido *p*-toluenossulfônico)

O Composto A-3 (8,25 g, 28,7 mmoles) é misturado com O-

benzilidroxilamina (7,07 g, 57,4 mmoles, 2 equiv.) e agitado por 40 horas em rt sob nitrogênio. A mistura é dissolvida em acetato de etila e ácido p-toluenossulfônico (21,84 g, 114,8 mmoles e 4 equiv.) é adicionado para precipitar O-benzilidroxilamina em excesso como um sólido branco. O sólido branco é filtrado e o filtrado é concentrado para dar um óleo amarelo bruto (análise de HPLC indicou um pequeno traço de material de partida). Carregamento do óleo amarelo bruto com dietil éter em excesso e esfriamento para 0° C por 30 minutos dão um sólido que é coletado através de filtração e seco a vácuo para dar o composto do título como um sólido cristalino branco (diastereômero simples).

Etapa 4: 4-benzil-3-[2-(benziloxiamino-metil)-hexanoil]-oxazolidin-2-ona (A-5)

A uma solução de sal de p-TSA (22,9 g, 39,3 mmoles) dissolvida em acetato de etila (400 mL) é adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 1M (200 mL, 5 equiv.) e agitado em rt por 30 minutos. As camadas são separadas e a camada aquosa extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas para dar o composto do título como um óleo opaco pálido (15,8 g, 38,6 mmoles, 98%).

Etapa 5: N-[2-(4-benzil-2-oxo-oxazolidino-3-carbonil)-hexil]-N-benzilóxi-formamida (A-6)

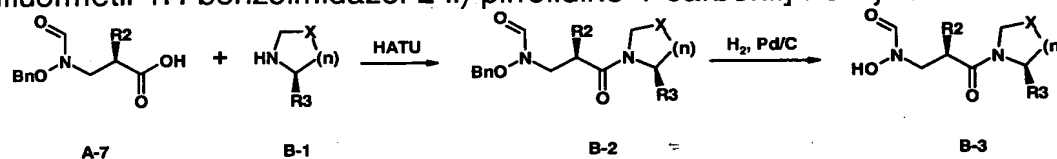
Uma solução de composto A-5 (5,38 g, 13,1 mmoles, 1 equiv.) em ácido fórmico (7,4 mL, 196,6 mmoles, 15 equiv.) é esfriada para 0° C sob uma cobertura de nitrogênio. Em um frasco separado, ácido fórmico (7,4 mL, 196,6 mmoles, 15 equiv.) é esfriado para 0° C sob uma cobertura de nitrogênio, e anidrido acético (2,47 mL, 26,2 mmoles, 2 equiv.) é adicionado em gotas. A solução é agitada a 0° C por 15 minutos. O anidrido misto resultante é lentamente transferido através de uma seringa para um recipiente de reação original. A mistura é agitada a 0° C por 1 hora, então em rt por 3 horas. A mistura é concentrada, tomada em diclorometano e lavada sucessivamente com NaHCO<sub>3</sub> saturado e salmoura. A camada orgânica é seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para dar um óleo opaco que é purificado através de cromatografia *instantânea* (hexano:acetato de etila = 2:1 então diclorometano:acetona = 9:1) para dar o composto do título como um

óleo incolor.

Etapa 6: Ácido 2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico (A-7)

O composto A-6 (0,163 g, 0,372 mmol, 1 equiv.) é dissolvido em THF (4,5 mL) e água (1,5 mL) e esfriado para 0° C. Peróxido de hidrogênio (30% em água, 228 µL, 2,23 mmoles, 6 equiv.) é adicionado em gotas seguido por adição lenta de uma solução de hidróxido de lítio (0,019 g, 0,446 mmol, 1,2 equiv.) em água (350 µL). A mistura resultante é agitada a 0° C por 1,5 hora. A mistura de reação básica é extinta com resina Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>) para pH 4-5 a 0° C. A resina é filtrada e enxaguada com acetato de etila. A mistura é concentrada para remover THF e então tomada em acetato de etila. A camada aquosa é separada e a camada orgânica seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para dar um óleo opaco que é purificado através de cromatografia *instantânea* (diclorometano:acetona = 4:1 então acetona:metanol: 99:1) para dar o composto do título A-7 como um óleo incolor.

PROCEDIMENTO GERAL B: Síntese de N-Hidróxi-N-((R)-2-[(S)-2-(5-trifluormetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil)-formamida



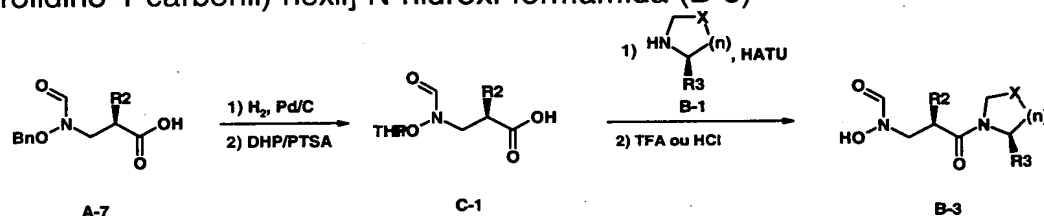
Etapa 1: N-Benzilóxi-N-((R)-2-[(S)-2-(5-trifluormetil-1H-benzimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil)-formamida (B-2)

A uma mistura de A-7 (0,110 g, 0,39 mmol) e B-1 (0,135 g, 0,53 mmol) em DCM anidro a 0°C sob argônio DIEA (0,65 ml, 3,94 mmoles) seguido por HATU (0,225 g, 0,6 mmoles) é adicionado. A mistura de reação é agitada da noite para o dia enquanto a temperatura gradualmente aquecia para a temperatura ambiente. O DCM em excesso é primeiro evaporado sob pressão reduzida. O material bruto restante é diluído com acetato de etila e lavado com ácido cítrico a 10% (2x5 ml) e NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x15 ml). As camadas orgânicas são secas em MgSO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel para dar o composto do título B-2 (0,175 g, 86%).

Etapa 2: N-Hidróxi-N-[(R)-2-[(S)-2-(5-trifluormetil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-formamida

A uma solução de B-2 (0,175 g, 0,34 mmol) em 10 ml de EtOH/EtOAc (1:1) é adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C a 10% (0,018 g, 0,169 mmol) sob Argônio. Argônio é substituído por hidrogênio através de borbulhamento através do solvente. Após agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> por 4 horas, a mistura de reação é filtrada em uma almofada de celite. A celite é lavada várias vezes com EtOH e o filtrado combinado é evaporado até secar através de pressão reduzida. O resíduo é purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel para dar B-3 (0,087 g, 53%).

PROCEDIMENTO GERAL C: Síntese de N-[(R)-2-[(S)-2-Benzotiazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-N-hidróxi-formamida (B-3)



Etapa 1: Ácido (R)-2-[[formil-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-amino]-metil]-hexanóico (C-1)

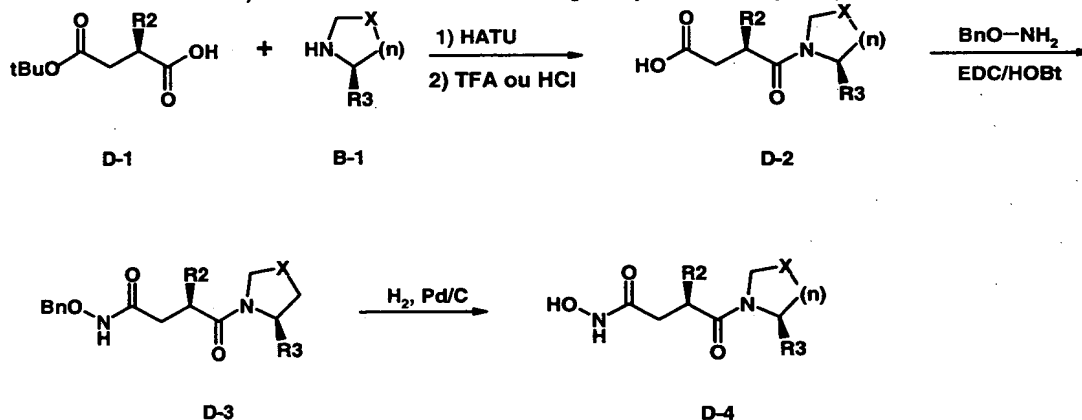
A uma solução de A-7 (6,36 g, 22,8 mmoles) em EtOH/EtOAc (1:1) é adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C a 10% (1,2 g, 0,5 eq.) sob Argônio e Argônio é substituído por Hidrogênio através de borbulhamento através do solvente. Após agitação sob atmosfera de H<sub>2</sub> por cerca de 3 horas, a mistura de reação é filtrada em uma almofada de celite. A celite é lavada várias vezes com EtOH e o filtrado coletado é evaporado até secar através de pressão reduzida para dar a forma de hidroxamato revertido de A-7. O composto é tomado adicionalmente sem nenhuma purificação adicional. Uma solução do hidroxamato reverso (0,714 g, 3,78 mmoles) em diclorometano (12 ml) é esfriada para 0° C, então 3,4-diidro-2H-pirano (0,689 ml, 7,56 mmoles) é adicionado seguido por monidrato do ácido p-toluenossulfônico (0,072 mmol, 0,1 eq.). A mistura de reação é agitada a 0° C por 2 horas. Solução de NaCl saturada gelada é adicionado à mistura de reação em agitação. As duas fases são divididas com diclorometano e extra-

idas por diclorometano em excesso. As camadas orgânicas combinadas são secas em  $MgSO_4$ , filtradas e concentradas para dar um óleo marrom-claro. O material bruto é purificado através de cromatografia de coluna líquida para dar 0,752 g, 73% de C1.

5 Etapa 2: N-[(R)-2-((S)-2-Benzotiazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-hexil]-N-hidróxi-formamida (B-3)

A uma solução de C-1 (0,083 g, 0,275 mmol) em diclorometano anidro (5 ml) e DMF anidro (1 ml) é adicionado DIEA 90,3 ml, 1,375 mmol) seguido por uma solução de B-1 (54 mg, 0,25 mmol) e então a adição de HATU (105 mg, 0,275 mmol). A mistura de reação é agitada da noite para o dia sob Argônio. Quando do término da reação, o diclorometano em excesso é evaporado através de pressão reduzida, seguido pela adição de água e acetato de etila à mistura de reação. As duas camadas são divididas e extrações são novamente realizadas na camada aquosa com mais acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas sequencialmente com ácido cítrico a 10%,  $NaHCO_3$ , secas em  $MgSO_4$ , filtradas e concentradas. Purificação com cromatografia *instantânea* deu o composto protegido (0,094 g, 82%). A remoção do grupo de proteção é realizada agitando o material obtido (0,094 g, 0,2 mmol) em 30% de TFA em diclorometano (8 ml) por cerca de 2 horas. Os solventes em excesso são evaporados através de pressão reduzida para dar B-3 bruto. Purificação final com HPLC preparativa dá B-3 (20 mg, 27%).

PROCEDIMENTO GERAL D: Síntese de Hidroxiamida do ácido 3-[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-Pirrolidino-1-carbonil]-Heptanóico (D-4)



Etapa 1: Ácido 3-[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico (D-2)

Ácido 2-(2-oxo-propil)-hexanóico (D-1, 160 mg, 0,70 mmol) (preparação como no Procedimento Geral E) é dissolvido em DMF anidro (5 ml) e agitado sob proteção de argônio em rt. HATU (400 mg, 1,04 mmol, 1,5 eq.) é então adicionado e agitado em rt por cerca de 10 minutos. 2-Pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol (B-1, 170 mg, 0,90 mmol, 1,3 equiv.) é então adicionado à mistura e agitação é continuada por mais 10 minutos em rt antes de DIEA (1,28 ml, 6,9 mmoles, 10 eq.) ser adicionada através de uma seringa. A mistura de reação é agitada por 2 horas em rt e então testada quanto ao término da reação através de TLC e LC-MS. Quando a reação está completa, ácido cítrico (5%, 15 ml) é adicionado com agitação. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> é adicionado e a fase separada. A camada aquosa é extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com 5% de ácido cítrico, solução de bicarbonato de sódio saturada, salmoura e secas em Sulfato de Magnésio. Após filtragem o solvente é removido sob pressão reduzida para dar um produto bruto como um óleo marrom que é purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* (Metanol:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:9) para dar terc-butil éster do ácido 3-[2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico (210 mg, 0,53 mmol, 75%).

terc-Butil éster do ácido 3-[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico (210 mg, 0,53 mmol) é dissolvido em TFA em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,5 ml de TFA em 2,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), a mistura de reação é agitada em rt por 3 horas e então testada quanto ao término da reação através de TLC e LC-MS. Quando a reação é terminada, o solvente é removido sob pressão reduzida para dar um óleo laranja que é purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* (Metanol:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:9) para dar o composto do título (D-2) como sólido branco (150 mg, 0,44 mmol, 83%).

Etapa 2 : Benzilóxi-amida do ácido 3-[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico (D-3)

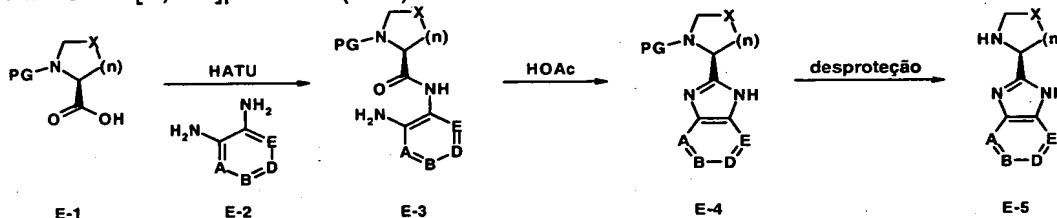
D-2 (150 mg, 0,44 mmol, 1 equiv.) é dissolvido em DMF anidro (5 ml) e agitado sob proteção de argônio em rt. HOBt (89,18 mg, 0,66 mmol,

1,5 equiv.) e EDC (126,52 mg, 0,66 mmol, 1,5 equiv.) são sucessivamente adicionados e agitados em rt por cerca de 5 minutos. Cloridrato de O-benzilidroxilamina (91,30 mg, 0,57 mmol, 1,3 equiv.) é então adicionado sob agitação à mistura e agitação é continuada por mais 10 minutos em rt antes  
5 de DIEA (0,41 ml, 2,20 mmoles, 5 equiv.) ser adicionada através de uma seringa. A mistura de reação é agitada da noite para o dia em rt e então testada quanto ao término da reação através de TLC e LC-MS. Quando a reação é completada, ácido cítrico (5%, 15 ml) é adicionado com agitação. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> é adicionado e a fase separada. A camada aquosa é extraída com  
10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com ácido cítrico (5%), solução de bicarbonato de sódio saturada, salmoura e secas em Sulfato de Magnésio, filtradas e concentradas para dar um óleo marrom que é purificado mais através de cromatografia de coluna (Metanol:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:9) para dar o composto do título (D-3) como sólido marrom (89,6 mg, 0,19  
15 mmol, 44%).

Etapa 3: Hidroxiamida do ácido 3-[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico (D-4)

D-3 (89,6 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) é dissolvido em etanol e acetato de etila (1:1) sob proteção de argônio em rt e adicionado a uma pasta fluida  
20 de Pd/C (10%, 10 mg, 0,10 mmol, 0,5 eq.) em etanol e acetato de etila (1 ml, 1:1) sob Argônio. Gás hidrogênio é borbulhado através da mistura e a mistura de reação é agitada sob atmosfera de hidrogênio por 6 horas e então testada quanto ao término da reação através de TLC e LC-MS. Quando a reação é terminada, a mistura é filtrada através de celite, a celite é lavada com  
25 50 ml de etanol e a solução de etanol é concentrada sob pressão reduzida para um óleo marrom claro que é purificado primeiro através de cromatografia de coluna (Metanol:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:8) então através de HPLC de fase reversa preparativa para dar o composto do título (D-4) como cristais brancos (44,2 mg, 0,12 mmol, 65%).

**PROCEDIMENTO GERAL E: Síntese de 2-((2S,4R)-4-Flúor-pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (E-5)**



**Etapa 1: terc-Butil éster do ácido (2S,4R)-2-(3-amino-piridin-4-ilcarbamoil)-4-flúor-pirrolidino-1-carboxílico (E-3)**

- 5 A uma mistura de E-1 (1,17 g, 5,0 mmoles) e E-2 (0,71 g, 6,5 mmoles) em DMF/DCM anidro (1:1) a 0° C sob argônio DIEA (4,09 ml, 5,0 equiv.) seguido por HATU (2,47 g, 1,2 eq.) é adicionado. A mistura de reação é agitada por mais 4 horas enquanto a temperatura aquece gradualmente para temperatura ambiente. LCMS mostra que a reação está completa.
- 10 DCM em excesso é primeiro evaporado através de pressão reduzida. O material bruto restante é diluído com acetato de etila e dividido com água. Extrações são repetidas duas vezes com mais acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O bruto é purificado através de cromatografia de coluna e dá o produto desejado.
- 15 do.

**Etapa 2: terc-Butil éster do ácido (2S,4R)-4-flúor-2-(1H-imidazo[4,5-c]piridino-2-il)-pirrolidino-1-carboxílico (E-4)**

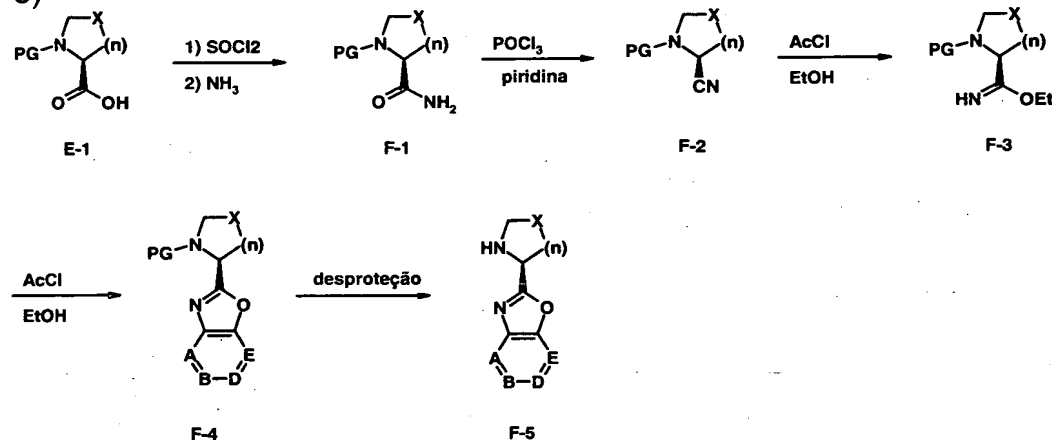
- 20 E-3 (1,3 g, 4,0 mmoles) é dissolvido em 40 mL de ácido acético glacial e refluxado a 60 °C da noite para o dia. O ácido é então evaporado através de pressão reduzida. Purificação do material bruto é realizada através de *flash master* para dar E-4 puro (0,693 g, 57%).

**Etapa 3: 2-((2S,4R)-4-Flúor-pirrolidin-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (E-5)**

- 25 Remoção do grupo de proteção terc-butila em E-4 (0,346, 1,13 mmol) é realizada agitando E-4 (346 mg, 1,13 mmol) em uma solução de HCl a 4N em 1,4-dioxana (5 ml). A mistura de reação é agitada por cerca de 30 minutos antes dos solventes em excesso serem evaporado sob pressão reduzida para dar a molécula alvo E-5.

**PROCEDIMENTO GERAL F: Síntese de 2-Pirrolidin-2-il-oxazol[4,5-b]piridina**

(F-5)



**Etapa 1: Benzil éster do ácido 2-{1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidino-1-carboxílico (F-1)**

5                    1-Benzil éster do ácido pirrolidino-1,2-dicarboxílico E-1 (10,0 g, 40 mmoles) é dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) e esfriado sob gelo.  $\text{SOCl}_2$  (29,3 ml, 400 mmoles, 10 equiv.) é adicionado lentamente e a mistura é aquecida a  $50^\circ\text{C}$  por 2 horas. Após esfriar para rt o solvente é removido sob pressão reduzida para dar um óleo levemente amarelo. O intermediário oleoso é dis-

10 solvido em THF (25 ml), esfriado para  $0^\circ\text{C}$  e solução de amônia (38 ml, 96 mmoles, 2,3 equivalentes) é adicionada. A mistura é agitada em rt por 1 hora e o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é dividido entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) e água (30 ml). As camadas são separadas e a fase orgânica é lavada com salmoura, seca em  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, concentrada sob pres-

15 são reduzida para dar benzil éster do ácido 2-carbamoil-pirrolidino-1-carboxílico F-1 como um óleo amarelado (12,0 g).

**Etapa 2: Benzil éster do ácido 2-ciano-pirrolidino-1-carboxílico (F-2)**

20                    Benzil éster do ácido 2-{1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidino-1-carboxílico F-1 (12,0 g) é dissolvido em piridina (30 ml) e esfriado sob gelo.  $\text{POCl}_3$  (3,6 ml) é adicionado lentamente e a mistura é agitada a  $0^\circ\text{C}$  por 1 hora. A piridina é removida sob pressão reduzida, a mistura bruta é dissolvida em acetato de etila (150 ml) e lavada com solução de HCl a 1N (3 x 30 ml), concentrada sob pressão reduzida, dissolvida em acetato de etila (50 ml) novamente, lavada com solução de HCl a

1N (50 ml) para remover completamente a piridina. A solução de acetato de etila é seca em  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, concentrada sob pressão reduzida para dar benzil éster do ácido 2-ciano-pirrolidino-1-carboxílico F-2 como um óleo ligeiramente amarelo (6,1 g, 26,5 mmoles, 66%).

5 Etapa 3: Benzil éster do ácido 2-etoxicarbonimidoil-pirrolidino-1-carboxílico (F-3)

Uma mistura de EtOH (15 ml) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) é esfriada para  $0^\circ\text{C}$  e  $\text{CH}_3\text{COCl}$  é adicionado lentamente, seguido por uma solução de benzil éster do ácido 2-ciano-pirrolidino-1-carboxílico F-2 (2,0 g, 8,7 mmoles) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). A reação é agitada em rt por 2 horas e o solvente é removido sob pressão reduzida para dar benzil éster do ácido 2-etoxicarbonimidoil-pirrolidino-1-carboxílico F-3 como um sólido pegajoso.

10 Etapa 4: Benzil éster do ácido 2-oxazol[4,5-b]piridin-2-il-pirrolidino-1-carboxílico (F-4)

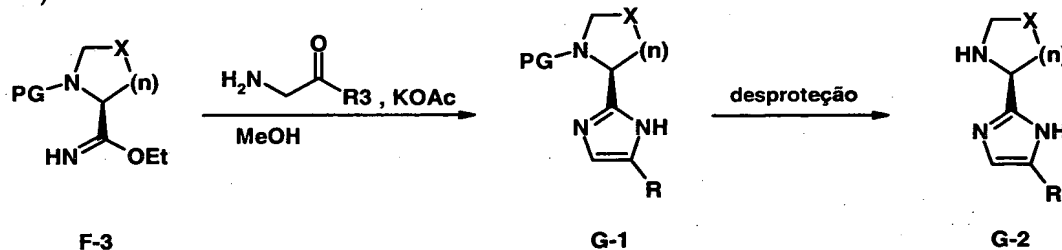
15 Benzil éster do ácido 2-etoxicarbonimidoil-pirrolidino-1-carboxílico F-3 é dissolvido em EtOH (15 ml) e 2-Amino-piridin-3-ol (1,1 g, 9,6 mmoles, 1,1 equivalente) é adicionado. A mistura é aquecida a  $95^\circ\text{C}$  por 16 horas, então ela é esfriada para rt e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado através de cromatografia *instantânea* para dar o composto do título como óleo opaco pálido (1,2 g, 3,7 mmoles, 43%).

20 Etapa 5: 2-Pirrolidin-2-il-oxazol[4,5-b]piridina (F-5)

25 Benzil éster do ácido 2-oxazol[4,5-b]piridin-2-il-pirrolidino-1-carboxílico F-4 (330 mg, 1,0 mmol) é dissolvido em solução de acetato de etila/MeOH (1:1, 15 mL) e adicionado lentamente a Pd/C a 10% (65 mg, 0,2 equivalentes). Gás  $\text{H}_2$  é borbulhado através da mistura por 6 horas até que LC-MS mostre que a reação está completa. Pd/C é filtrado e o filtrado é concentrado até secar para dar o composto do título 2-pirrolidin-2-il-oxazol[4,5-b]piridina F-5 como um óleo levemente amarelo (143,6 mg, 0,76 mmol, 76%).

30

PROCEDIMENTO GERAL G: Síntese de 5-fenil-2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol  
(G-2)



Etapa 1: Benzil éster do ácido 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidino-1-carboxílico (G-1).

5 A uma solução de composto F-3 (1,00 g, 3,62 mmoles, 1 equivalente) dissolvido em metanol (20 mL) é adicionado acetato de potássio (1,42 g, 14,5 mmoles, 4 equivalentes) e a mistura é aquecida para 78 °C sob uma cobertura de argônio. Uma solução de 2-aminoacetofenona (R = Ph) (1,24 g, 7,24 mmoles, 2 equivalentes) em metanol (10 mL) é adicionada em gotas à

10 mistura de reação durante um período de 3 minutos. A mistura de reação é agitada a 78° C por 17 horas e deixada esfriar para rt. A mistura é concentrada sob pressão reduzida, tomada em diclorometano e lavada sucessivamente com NaHCO<sub>3</sub> saturado. A camada orgânica é seca em MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um resíduo marrom.

15 O resíduo é triturado com éter e filtrado. O filtrado é concentrado para dar um resíduo marrom que é então triturado com acetonitrila gelada e filtrado. O sólido é triturado mais com éter e filtrado. Os filtrados combinados de ambas triturações de éter e acetonitrila são concentrados para dar um sólido marrom que é purificado através de cromatografia *instantânea* (hexano:acetato de etila = 1:1) para dar o composto do título G-1 como um sólido

20 marrom (0,505 g, 1,45 mmol, 40%).

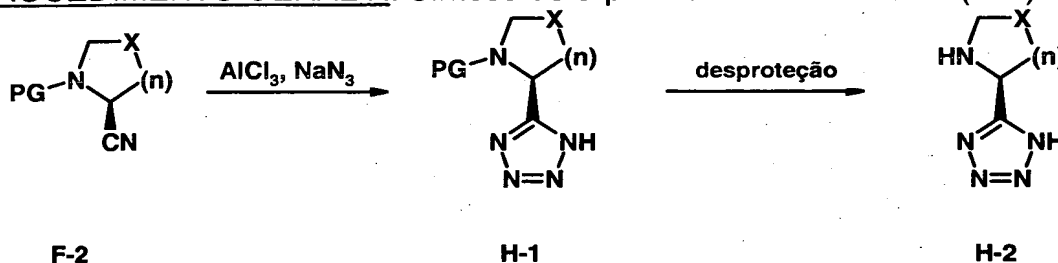
Referências de literatura: Breslin, H. J., Miskowski, T. A., Kukla, M. J., Leister, W. H., De Winter, H. L., Gautier, D. A., Somers, M. V. F., Peeters, D. C. G., Roevens, P. W. M. *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 5303-5310.

25 Etapa 2: 5-fenil-2-pirrolidin-2-il-1H-imidazol (G-2)

O composto G-1 (0,50 g, 1,44 mmol, 1 equivalente) e 10% de paládio sobre carbono (16 mg) em metanol (15 mL) são agitados sob uma

cobertura de hidrogênio em rt por 46 horas. A mistura de reação é filtrada através de celite e o filtrado é concentrado para dar um resíduo marrom que é purificado através de cromatografia *instantânea* (diclorometano:metanol:amônia aquosa = 1:9:algumas gotas) para dar o composto do título G-2 como um sólido amarelo (0,2103 g, 0,99 mmol, 98%).

PROCEDIMENTO GERAL H: Síntese de 5-pirrolidin-2-il-1H-tetrazol (H-2)



Etapa 1: Benzil éster do ácido 2-(1H-Tetrazol-5-il)-pirrolidino-1-carboxílico (H-1)

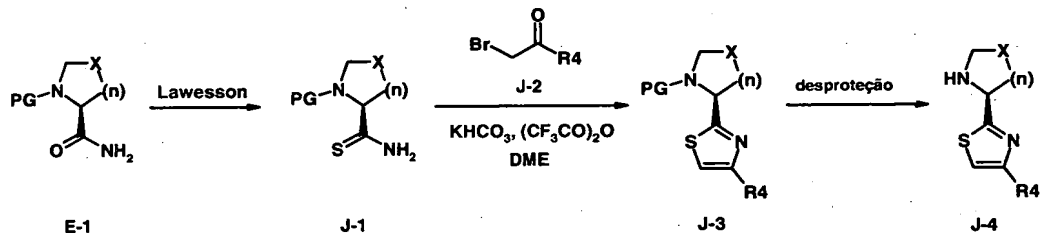
A uma solução de composto F-2 (PG = Cbz) (0,377 g, 1,64 mmol, 1 equivalente) em DMF (1,5 mL) são adicionados azida de sódio (0,111 g, 1,71 mmol, 1,04 equivalente) e cloreto de amônio (0,097 g, 1,80 mmol, 1,1 equivalente). A solução é aquecida para 90-95 °C sob uma cobertura de argônio e agitada por 4 horas. A mistura de reação é vertida em gelo (10 g) e acidificada para pH 2 com HCl a 1M. A mistura de reação ácida extraída com diclorometano e as camadas são separadas. As camadas orgânicas combinadas são lavadas sucessivamente com água e salmoura. A camada orgânica é seca em MgSO<sup>4</sup> anidro, filtrada e concentrada para dar o composto do título H-1 como um óleo incolor (0,420 g, 1,54 mmol, 94%).

Literatura de referência: Almquist, R. G., Chao, W. R., Jennings-White, C. *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 1067

Etapa 2: 5-Pirrolidin-2-il-1H-tetrazol (H-2)

Composto H-1 (0,401 g, 1,49 mmol, 1 equivalente) e 10% de paládio sobre carbono (16 mg) em acetato de etila/etanol (1:1, 5 mL) são agitados sob uma cobertura de hidrogênio em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação é filtrada em celite e o filtrado é concentrado para dar o composto do título H-2 como um sólido branco (0,168 g, 1,21 mmol, 81%) que é apenas solúvel na presença de ácido acético.

**PROCEDIMENTO GERAL J: Síntese de 4-Fenil-2-(S)-pirrolidin-2-il-tiazol (J-4)**



**Etapa 1: terc-Butil éster do ácido (S)-2-tiocarbamoil-pirrolidino-1-carboxílico (J-1)**

5 E-1 (1,0 g, 4,7 mmoles) é dissolvido em 20 ml de DMR anidro e adicionado a outro frasco de fundo redondo contendo uma pasta fluida de reagente de Lawesson (1,89 g, 4,7 mmoles) em DME anidro (5 ml) sob Ar-gônio em temperatura ambiente. A mistura de reação é refluxada a 80 °C por cerca de 2,5 horas e o término da reação é monitorado através de LCMS. O  
10 solvente em excesso é evaporado sob pressão reduzida e o resíduo bruto obtido é mantido em temperatura baixa longe de luz direta. O material bruto é purificado através de cromatografia de coluna líquida para dar o produto desejado J-1 (50%).

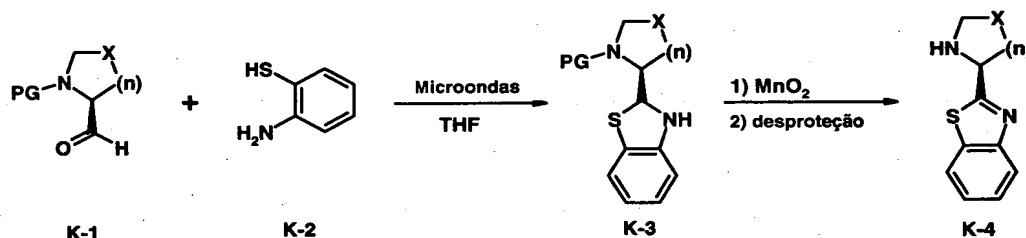
**Etapa 2: terc-Butil éster do ácido (S)-2-(4-fenil-tiazol-2-il)-pirrolidino-1-carboxílico (J-3)**

15 Uma mistura de J-1 (1,92 mmol) e bicarbonato de potássio (15,4 mmoles) é agitada vigorosamente em DME anidro (15 ml). Após agitação em temperatura ambiente por 8 minutos J-2 (5,77 mmoles) é adicionado e agitação é continuada por 45 minutos. A mistura de reação é esfriada para 0° C e  
20 anidrido trifluoracético (0,7 ml, 7,69 mmoles) é adicionado em gotas à mistura de reação e agitação é continuada por mais 1 hora a 0° C. A mistura é deixada lentamente aquecer para temperatura ambiente. O solvente em excesso é evaporado e o resíduo é dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica é coletada e extração é repetida duas vezes mais com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secas em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
25 anidro, filtradas e concentradas através de pressão reduzida. O material bruto é purificado através de cromatografia de coluna líquida para dar o produto desejado J-3 (62%).

Etapa 3: 4-Fenil-2-(S)-pirrolidin-2-il-tiazol (J-4)

A uma solução de J-3 (1,18 mmol) em diclorometano (15 ml) ácido trifluoroacético (4,5 ml) é adicionado em gotas a 0° C. A mistura de reação é agitada por cerca de 2 horas em temperatura baixa, então lentamente aquecida para temperatura ambiente. O solvente em excesso é evaporado através de pressão reduzida e deu o material bruto. O bruto é purificado através de cromatografia de coluna líquida para dar o produto desejado J-4 (20%).

10 PROCEDIMENTO GERAL K: Síntese de (S)-2-Pirrolidin-2-il-benzotiazol (K-4)

Etapa 1: Butil éster do ácido (S)-2-(2,3-diidro-benzotiazol-2-il)-pirrolidino-1-carboxílico (K-3)

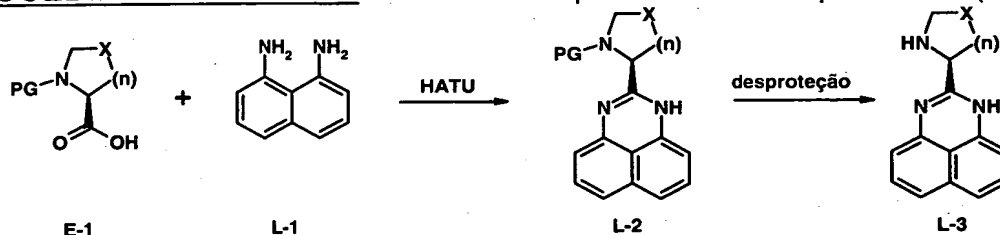
Uma mistura de K-1 (0,400 g, 2,0 mmoles) e K-2 (432 uL, 4,0 mmoles) em THF seco é submetida a microondas a 100 °C por 10 min. O solvente é evaporado até secar para dar o produto K-3 (0,612 g). O produto bruto K-3 é tomado adicionalmente sem qualquer purificação.

Etapa 2: (S)-2-Pirrolidin-2-il-benzotiazol (K-4)

A uma solução de K-3 (0,612 mg, 0,31 mmol) da etapa anterior em tolueno (20 ml) é adicionado MnO<sub>2</sub> (8 g, 100 mmoles) e a mistura é refluxada a 120 °C sob argônio da noite para o dia. O MnO<sub>2</sub> é filtrado em uma almofada de celite para dar um óleo amarronzado quando da evaporação do solvente. Então resíduo é dissolvido em Acetato de etila (20 ml) e lavado três vezes com solução de HCl a 1N para remover os subprodutos formados durante a reação. A fase orgânica coletada do trabalho é evaporada até secar sob vácuo para dar o produto desejado K-4. O material bruto é purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel K-4 N-Boc-Protegido (0,214 g, 35%). K-4 N-Boc-protegido (0,109 g) é desprotegido agitando em uma solução de HCl a 4N em 1,4-dioxana (1,5 ml) por 2 horas em rt. O solvente é

removido sob pressão reduzida para dar o composto do título K-4 (0,037 g).

**PROCEDIMENTO GERAL L:** Síntese de 2-pirrolidin-2-il-1H-pirimidina (L-2)



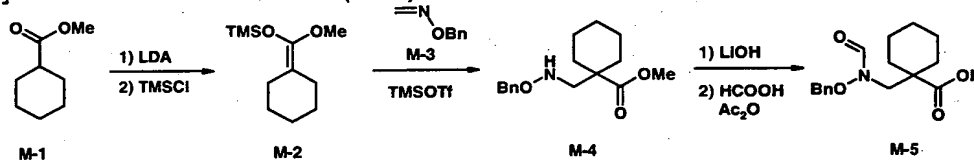
**Etapa 1: Benzil éster do ácido 2-(1H-pirimidin-2-il)-pirrolidino-1-carboxílico (L-2)**

5 N-(benziloxycarbonil)-L-prolina E-1 (2,00 g, 8,00 mmoles, 1 equiv.) é dissolvida em DMF (30 mL) e esfriada para 0° C e agitada sob uma cobertura de argônio. HATU (3,65 g, 9,60 mmoles, 1,2 equivalentes), 1,8-diaminonaftaleno L-1 (1,51 g, 9,60 mmoles, 1,2 equivalente) e DIEA (6,63 mL, 40,0 mmoles, 5 equivalentes) são adicionados à solução a 0° C. A mistura de reação é deixada aquecer para rt e agitada por 1 hora. A mistura é concentrada, tomada em diclorometano e lavada sucessivamente com 5% de ácido cítrico e NaHCO<sub>3</sub> saturado. A camada orgânica é seca em MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para dar um óleo marrom que é purificado através de cromatografia *instantânea* (diclorometano:metanol = 49:1) para dar o composto do título L-2 como um sólido marrom (2,93 g, 7,89 mmoles, 98%).

**Etapa 2: 2-pirrolidin-2-il-1H-pirimidina (L-2)**

20 O composto L-2 (2,93 g, 7,90 mmoles, 1 equivalente) e paládio sobre carbono a 10% (84 mg) em acetato de etila/etanol (1:1, 50 mL) são agitados sob uma cobertura de hidrogênio em rt por 15 horas. A mistura de reação é filtrada em celite e o filtrado é concentrado para dar um resíduo marrom que é purificado através de cromatografia *instantânea* (hexano:acetato de etila = 1:1 então diclorometano:metanol = 9:1) para dar o composto do título H-2 como um sólido amarelo (0,613 g, 2,58 mmoles, 53%).

**PROCEDIMENTO GERAL M: Síntese do ácido 1-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-ciclohexanocarboxílico (M-5)**



**Etapa 1: Cicloexilideno-metóxi-metóxi-trimetil-silano (M-2)**

Diisopropilamina de lítio (solução a 2M em THF, 35,2 mL, 70,3 mmoles, 2 equivalentes) é diluída em THF (70 mL) e esfriada para -78 °C. Metil éster do ácido ciclohexanocarboxílico M-1 (5,00 g, 35,2 mmoles, 1 equivalente) é adicionado em gotas. A solução é agitada a -78° C por 30 minutos seguido pela adição de trimetilclorossilano (8,88 mL, 70,3 mmoles, 2 equivalentes). A mistura resultante é agitada a -78 °C por 30 minutos, então em rt por 17 horas tempo durante o qual um precipitado branco aparece e fumaça acontece e então fumaça gradualmente cessa em 17 horas. A mistura é concentrada sob pressão reduzida, tomada em hexano e filtrada. O filtrado é concentrado para dar um óleo laranja que é purificado através de destilação (110 °C, 10 mbar) para dar o composto do título M-2 como um óleo transparente (4,673 g, 21,8 mmoles, 62%).

Referências de literatura: (1) Ikeda, K., Achiwa, K., Sekiya M., *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 4707-4710; (2) Maslak, V., Matović, R., Saičić, R.N., *Tetrahedron*, 2004, 60, 8957-8966.

**Etapa 2: Formaldeído-O-Benzil-Oxima (M-3)**

A uma solução de uma solução aquosa a 36,6% de formaldeído (2,21 mL, 27,0 mmoles, 1 equivalente) em água (15 mL) são adicionados piridina (6,50 mL, 81,0 mmoles, 3 equivalentes) e cloridrato de O-benzilidroxilamina (4,31 g, 27,0 mmoles, 1 equivalente). A mistura é aquecida para 70 °C por 1 hora e deixada esfriar para rt. A mistura é acidificada com HCl a 3N (15 mL) e extraída com éter. As camadas orgânicas são combinadas, secas em MgSO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas para dar um óleo incolor que é purificado através de cromatografia *instantânea* (hexano:acetato de etila = 4:1) para dar o composto do título M-3 como um óleo incolor (3,00 g, 22,2 mmoles, 82%).

Etapa 3: Metil éster do ácido 1-(benziloxiamino-metil)-cicloexanocarboxílico (M-4)

A uma solução de composto M-3 (0,636 g, 4,70 mmoles, 1 equivalente) dissolvido em diclorometano (15 mL) é adicionado composto M-2 (1,00 g, 4,70 mmoles, 1 equivalente), esfriado para 0° C e agitado sob uma cobertura de argônio. Triflato de trimetilsilila (0,085 mL, 0,47 mmol, 0,1 equivalente) é adicionado em gotas a 0° C. A mistura de reação é deixada aquecer para rt e agitada por 5 horas. A mistura é lavada com carbonato de potássio a 10% (50 mL), seca em MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para dar um óleo amarelo que é purificado através de cromatografia *instantânea* (hexano:acetato de etila = 9:1) para dar o composto do título M-4 como um óleo transparente (0,961 g, 3,46 mmoles, 74%).

Referência de literatura: Maslak, V., Matović, R., Saičić, R.N., *Tetrahedron*, 2004, 60, 8957-8966.

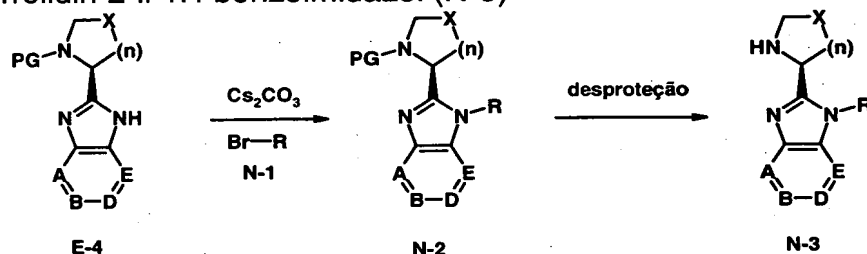
Etapa 3: Ácido 1-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-cicloexanocarboxílico (M-5)

Composto M-5 (0,166 g, 0,60 mmol, 1 equivalente) é dissolvido em THF (6 mL) e hidróxido de lítio (solução a 3N em água, 2 mL, 10 equivalentes) é adicionado em gotas sob uma cobertura de argônio e a mistura é agitada em rt por 5 horas. A mistura de reação é aquecida para 50° C e agitada por 50 horas. Água (10 mL) é adicionada à mistura e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada é seca em MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para dar um óleo rosa que é purificado através de cromatografia *instantânea* (hexano:acetato de etila = 1:1) para dar o ácido livre (ácido 1-(benziloxiamino-metil)-cicloexanocarboxílico) como um sólido branco (0,134 g, 0,51 mmoles, 85%).

Uma solução do ácido livre (ácido 1-(benziloxiamino-metil)-cicloexanocarboxílico (0,133 g, 0,504 mmol, 1 equivalente) em diclorometano (3 mL) é esfriada para 0° C sob uma cobertura de argônio. Em um frasco separado, ácido fórmico (0,19 mL, 5,04 mmoles, 10 equivalentes) é esfriado para °C sob uma cobertura de argônio e anidrido acético (0,1 mL, 1,01 mmol, 2 equivalentes) é adicionado em gotas. A solução é agitada a 0° C por 15 minutos. O anidrido misto resultante é lentamente transferido através de

seringa para o recipiente de reação original. A mistura é agitada a 0° C por 30 minutos, então deixada aquecer para rt. Água (10 mL) é adicionada à mistura e a camada aquosa extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada é seca em MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para dar um sólido amarelo que é purificado através de cromatografia *instantânea* (hexano:acetato de etila = 1:1) para dar o composto do título M-5 como um sólido branco (0,133 g, 0,46 mmol, 90%).

**PROCEDIMENTO GERAL N: Síntese de 1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-2-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol (N-3)**



10 **Etapa 1: Benzil éster do ácido 2-{1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidino-1-carboxílico (N-2)**

Benzil éster do ácido 2-(1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carboxílico E-4 (4,0 mmoles) é dissolvido em acetonitrila (15 ml), (2-Bromo-etóxi)-terc-butil-dimetil-silano (1,91 g, 8,0 mmoles, 2 equivalentes) e Cs<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (3,9 g, 12,0 mmoles, 3 equivalentes) são adicionados e a reação é aquecida para 60 °C da noite para o dia. Após esfriar para rt a mistura é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. Os resíduos são dissolvidos em acetato de etila (100 ml) e lavados com salmoura (30 ml). O produto bruto é purificado através de cromatografia *instantânea* (hexano:acetato de etila = 70:30) para dar o composto do título N-2 como pasta levemente amarela (1,3 g, 2,7 mmoles, 67,8%).

20 **Etapa 2: 1-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-2-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol (N-3)**

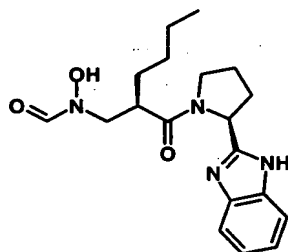
25 Benzil éster do ácido 2-{1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-pirrolidino-1-carboxílico N-2 (1,3 g, 2,7 mmoles) é dissolvido em acetato de etila/MeOH (1:1, 15 mL) e adicionado lentamente a Pd/C a 10% (130 mg, 0,1 equivalente). Através da mistura é borbulhado gás H<sub>2</sub>

por 1 hora até que LC-MS mostre que a reação está completa. Pd/C é filtrado e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para dar o composto do título 1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-2-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol como óleo levemente amarelo (818 mg, 2,4 mmoles, 88,9%).

## 5 EXEMPLOS

### Exemplo 1

N-[(R)-2-[(S)-2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-N-hidróxi-formamida

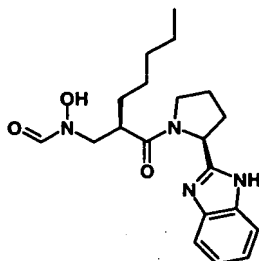


O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
10 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,28 (s, 0,30H), 7,86-7,84 (d,  
15 0,45H), 7,77 (s, 0,25H), 7,65-7,40 (m, 2H), 7,30-7,12 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 5,42 (d, 0,33H), 5,28-5,15 (m, 0,67H), 3,93-3,78 (m, 1,33H), 3,80-3,50 (m, 1,70H), 3,47-3,35 (m, 0,95H), 3,15-3,00 (m, 0,71H), 2,88-2,74 (m, 0,31H), 2,55-1,90 (m, 4H), 1,65-1,05 (m, 6H), 0,93-0,90 (m, 1,15H), 0,84-0,80 (m, 1,85H).

20 <sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 163,4, 159,9, 159,7, 123,5, 115,2, 57,6, 56,8, 53,4, 53,3, 51,2, 47,7, 44,3, 43,1, 43,0, 34,4, 32,4, 30,9, 30,2, 25,8, 23,8, 23,3, 14,2.

ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (358,44); encontrado (pos.): 359,7 [M+H]; encontrado (neg.): 357,4 [M-H].

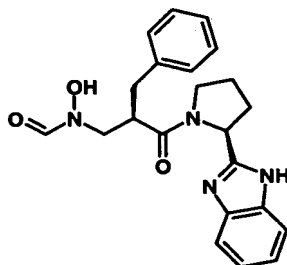
Exemplo 2N-[(R)-2-[(S)-2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptil]-N-hidróxi-formamida

O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 5 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-heptanóico A-7 (R2=*n*-pentila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 7,87 (s, 0,64H), 7,84 (s,  
 10 0,36H), 7,70-7,90 (m, 0,68H), 7,51-7,49 (m, 1,60H), 7,25-7,18 (m, 1,72H), 5,50-5,30 (m, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1,84H), 3,74-3,65 (m, 2,08H), 3,47-3,42 (m, 1,07H), 2,40-2,10 (m, 2,61H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 0,39H), 1,70-1,05 (m, 8H), 1,05-0,85 (m, 1,13H), 0,85-0,70 (m, 1,87H).

15 <sup>13</sup>C-RMN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, rotâmeros): 175,5,175,1, 164,0, 163,4, 159,9, 159,7, 157,0, 125,9, 124,2, 124,0, 123,5, 115,7, 57,6, 56,7, 53,3, 47,7, 43,0, 34,4, 34,2, 33,1, 33,0, 32,3, 31,5, 31,1, 27,6, 25,8, 23,4, 23,3, 14,3.

ES-MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (372,47); encontrado (pos.): 374,0 [M+H]; encontrado (neg.): 371,6 [M-H].

20 Exemplo 3N-[(R)-3-[(S)-2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-il]-2-benzil-3-oxo-propil]-N-hidróxi-formamida

O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-fenil-propiónico A-7 (R<sub>2</sub>=benzila, prepara-  
 ção é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-  
 benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E;  
 5 PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

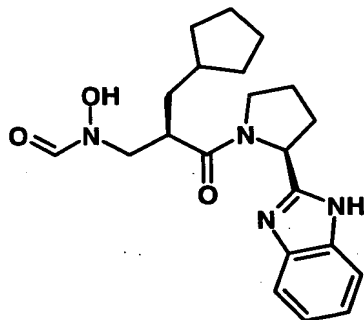
<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,28 (s, 0,15H), 7,96 (s,  
 0,33H), 7,85 (s, 0,52H), 7,70-7,45 (m, 1,95H), 7,35-7,15 (m, 5,39H), 7,10-  
 6,80 (m, 1,66H), 5,47 (s, 1,75H), 5,15-5,30 (m, 0,25H), 4,34 (t, 0,62H), 4,00  
 (d, 0,34H), 3,90-3,80 (m, 0,63H), 3,80-3,65(m, 0,39H), 3,65-3,35 (m, 2,63H),  
 10 3,20-3,00 (m, 0,40H), 3,00-2,58 (m, 2,04H), 2,30-2,20 (m, 0,52H), 2,20-2,05  
 (m, 0,59H), 2,04-1,88 (m, 0,85H), 1,85-1,68 (m, 0,51H), 1,65-1,45 (m,  
 1,10H), 0,35-0,20 (m, 0,39H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,2, 174,8, 174,3, 164,1,  
 163,5, 160,0, 159,8, 156,1, 155,8, 155,3, 139,6, 139,3, 130,2, 130,0, 129,8,  
 15 129,5, 129,3, 128,2, 128,1, 127,6, 127,5, 124,1, 123,9, 123,6, 57,1, 56,3,  
 54,8, 53,7, 47,3, 47,1, 46,9, 38,8, 38,3, 33,7, 33,4, 23,2, 23,1.

ES-MS: Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (392,46); encontrado (pos.):  
 394,0 [M+1]; encontrado (neg.): 391,4 [M-1].

#### Exemplo 4

20 N-[(R)-3-[(S)-2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopentilmetil-3-oxo-  
 propil]-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7  
 (R<sub>2</sub>=ciclopentilmetila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-  
 25 2-Pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimen-  
 to Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

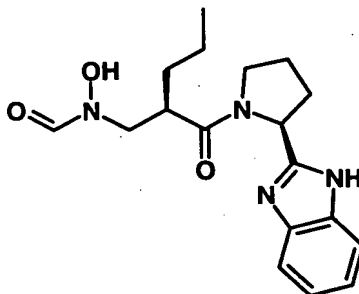
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,28 (s, 0,17H), 8,20 (s, 0,08H), 7,83 (0,59H), 7,75 (s, 0,16H), 7,63-7,47 (m, 2H), 7,30-7,16 (m, 2H), 5,41 (d, J = 6,5, 0,35H), 5,26-5,18 (m, 0,65H), 3,95-3,82 (m, 1,49H), 3,80-3,58 (m, 1,75H), 3,49-3,35 (m, 0,85H), 3,17-3,08 (m, 0,23H), 2,93-2,85 (m, 0,18H), 2,69-2,60 (m, 0,20H), 2,53-2,40 (m, 0,38H), 2,40-2,15 (m, 2,35H), 2,13-1,97 (m, 1,06H), 1,94-1,28 (m, 9,46H), 1,25-0,92 (m, 2,11H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  176,3, 175,7, 175,2, 174,9, 163,9, 163,4, 159,9, 159,7, 156,8, 156,1, 139,2, 124,2, 123,9, 123,5, 115,7, 57,6, 56,7, 53,4, 47,9, 43,9, 43,3, 42,5, 42,4, 38,8, 38,2, 37,6, 37,2, 34,6, 34,4, 34,3, 33,9, 33,8, 32,2, 26,3, 26,1, 25,9, 23,3, 23,2.

ES-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (384,48); encontrado (pos.): 385,7 [M+H]; encontrado (neg.): 383,3 [M-H], 497,5 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

#### Exemplo 5

15 N-[(R)-2-[(S)-2-(1H-Benzimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-pentil]-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-pentanóico A-7 (R<sub>2</sub>=propila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-benzimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,28 (s, 0,16H), 8,20 (s, 0,07H), 7,87 (0,18H), 7,84 (s, 0,39H), 7,77 (s, 0,17H), 7,65-7,47 (m, 1,77H), 7,29-7,16 (m, 1,91H), 5,43 (d, J = 7,6, 0,36H), 5,25-5,17 (m, 0,61H), 3,96-3,80 (m, 1,42H), 3,78-3,59 (m, 1,75H), 3,49-3,39 (m, 0,84H), 3,15-3,06 (m, 0,26H), 2,97-2,85 (m, 0,24H), 2,80 (s, 1,13H), 2,72-2,62 (m, 0,22H), 2,53-1,98 (m, 3,65H), 1,94-1,66 (m, 0,39H), 1,64-1,21 (m, 4,05H), 0,97-0,82 (m,

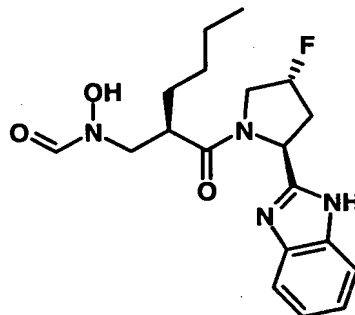
3,0H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 176,3, 175,7, 175,2, 164,0, 163,4, 159,9, 159,7, 157,1, 156,1, 155,7, 139,2, 124,2, 123,9, 123,5, 115,7, 57,6, 56,7, 56,9, 53,2, 47,7, 42,8, 38,9, 34,8, 34,2, 33,2, 32,5, 25,8, 21,3, 21,2, 14,6, 14,4.

ES-MS: calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (344,18); encontrado (pos.): 346,1 [M+H]; encontrado (neg.): 343,5 [M-H], 457,7 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

### Exemplo 6

N-((R)-2-[(2S,4R)-2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-4-flúor-pirrolidino-1-carbonil]-hexil)-N-hidróxi-fórmamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R<sub>2</sub>=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 2-((2S,4R)-4-Flúor-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,24 (s, 0,27H), 8,11 (s, 0,21H), 7,83 (0,41H), 7,66 (s, 0,11H), 7,63 (s, 0,13H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 2H), 5,54-5,47 (m, 0,63H), 5,44-5,37 (s amplo, 0,50H), 5,29 (t, J = 8,5, 0,87H), 4,40-3,98 (m, 1,81H), 3,82-3,64 (m, 1,09H), 3,54-3,44 (m, 0,44H), 3,42-3,40 (m, 0,25H), 3,39-3,35 (m, 0,28H), 3,35-3,32 (m, 0,12H), 3,22-3,13 (m, 0,46H), 3,11-3,03 (m, 0,31H), 3,00-2,85 (m, 0,41H), 2,81-2,67 (m, 0,90H), 2,62-2,52 (m, 0,42H), 2,52-2,36 (m, 0,63H), 1,56-1,28 (m, 3,07H), 1,25-1,08 (m, 2,91H), 0,95-0,87 (m, 0,78H), 0,80-0,71 (m, 2,23H).

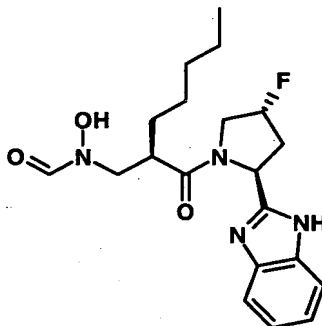
<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,1, 165,0, 163,0, 160,5, 158,6, 156,2, 139,0, 124,4, 122,9, 116,6, 115,0, 55,9, 54,4, 43,5, 42,2, 31,0, 30,0,23,7, 14,8, 13,6.

ES-MS: calc. para  $C_{19}H_{25}FN_4O_3$  (376,19); encontrado (pos.): 377,7 [M+H]; encontrado (neg.): 375,6 [M-H].

Exemplo 7

N-{(R)-2-[(S)-2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-4-flúor-pirrolidino-1-carbonil]-heptil}-

5 N-hidróxi-formamida



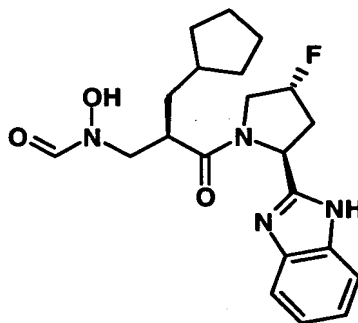
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-heptanóico A-7 ( $R_2=n$ -pentila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 2-((2S,4R)-4-Flúor-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

10  $^1H$ -RMN (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  8,22 (s, 0,41H), 7,78 (s, 0,59H), 7,70-7,45 (m, 2H), 7,35-7,12 (m, 2H), 5,55-5,44 (m, 1,15H), 5,44-5,32 (m, 0,67H), 5,32-5,23 (m, 1,18H), 1,68-1,05 (m, 8H), 0,95-0,82 (m, 1H), 0,82-0,65 (m, 2H).

15 ES-MS: calc. para  $C_{20}H_{27}FN_4O_3$  (390,46); encontrado (pos.): 391,7 [M+H]; encontrado (neg.): 389,5 [M-H].

Exemplo 8

N-{(R)-3-[(2S,4R)-2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-4-flúor-pirrolidin-1-il]-2-ciclopentilmetil-3-oxo-propil}-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7  
 (R2=ciclopentilmetila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 2-  
 ((2S,4R)-4-Flúor-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita  
 5 no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

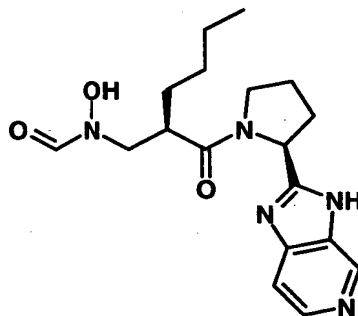
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,23 (s, 0,30H), 8,17 (s,  
 0,06H), 7,83 (0,42H), 7,63 (s, 0,22H), 7,59-7,48 (m, 1,93H), 7,28-7,17 (m,  
 1,97H), 5,54-5,45 (m, 0,62H), 5,43-5,37 (s amplo, 0,51H), 5,31 (t, J = 8,5,  
 8,3, 0,88H), 4,38-4,15 (m, 1,0H), 4,15-3,94 (m, 0,79H), 3,87-3,68 (m, 1,13H),  
 10 3,49-3,32 (m, 1,29H), 3,25-3,13 (m, 0,58H), 3,13-3,04 (m, 0,34H), 3,00-2,84  
 (m, 0,39H), 2,84-2,58 (m, 1,30H), 2,58-2,43 (m, 0,54H), 2,43-2,37 (m,  
 0,13H), 1,87-1,14 (m, 9,50H), 1,11-0,81 (m, 1,91H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  175,2, 163,0, 160,4, 155,9,  
 124,4, 122,8, 115,1, 55,8, 54,3, 50,0, 43,0, 41,7, 39,3, 38,1, 34,0, 32,6, 27,3,  
 15 26,0, 24,7.

ES-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (402,21); encontrado (pos.):  
 403,4 [M+H]; encontrado (neg.): 401,3 [M-H].

#### Exemplo 9

20 N-Hidróxi-N-[(R)-2-[(S)-2-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-  
 hexil]-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=n-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-3H-imidazo[4,5-  
 c]piridina E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de  
 25 acordo com o Procedimento Geral B.

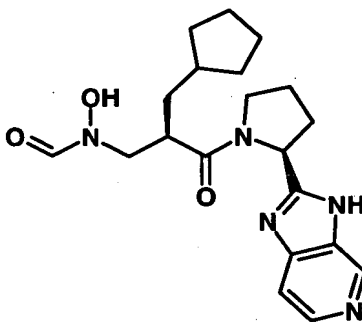
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,89 (s, 0,14H), 8,84 (s,

0,11H), 8,79 (s, 0,61H), 8,31-8,25 (d, 0,94H), 8,24-8,2 (d, 0,17H), 7,86-7,8 (m, 0,56H), 7,76 (s, 0,15H), 7,74-7,70 (m, 0,17H), 7,69-7,65 (m, 0,13H), 7,59-7,55 (d, 0,64H), 5,49-5,45 (m, 0,29H), 5,28-5,2 (m, 0,71H), 4,68-4,6 (dd, J= 0,04, 0,58H), 8,7-8,6 (m, 1,3H), 3,81-3,63 (m, 1,67H), 3,5-3,4 (m, 0,9H),  
 5 3,78-3,7 (m, 0,43H), 2,91-2,83 (m, 0,26H), 2,73-2,65 (m, 0,18H), 2,35-2,51 (m, 1,3H), 2,37-2,25 (m, 0,9), 2,26-2,06 (m, 1,7), 1,64-1,5 (m, 1,2H), 1,52-1,4 (m, 1,1H), 1,42-1,2 (m, 4,8H), 0,96-0,9 (m, 1,1H), 0,9-0,78 (2H).

ES-MS: calc. para  $C_{18}H_{25}N_5O_3$  (359,4); encontrado (pos.): 360,6 [M+H].

#### 10 Exemplo 10

N-{(R)-2-Ciclopentilmetil-3-[(S)-2-(3H-imidazo[4,5-c]piridino-2-il)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-hidróxi-formamida



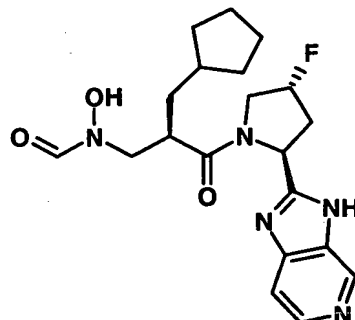
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 15 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7 (R2 = ciclopentil-  
 metila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-  
 il-3H-imidazo[4,5-c]piridina E-5 (preparação é descrita no Procedimento Ge-  
 ral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  8,38-8,19 (m, 1,57H), 7,83 (s, 0,74H), 7,74 (s, 0,49H), 7,65 (s amplo, 0,86H), 5,30-5,22 (m, 1,0H), 3,98-  
 20 3,83 (m, 2,05H), 3,83-3,58 (m, 2,63H), 3,53-3,41 (m, 1,09H), 3,34 (s, 1,28H),  
 3,17-3,07 (m, 0,41H), 2,45-2,00 (m, 5,07H), 1,89-1,72 (m, 2,92H), 1,68-1,23  
 (m, 0,75H), 1,23-0,90 (m, 2,87H).

$^{13}C$ -RMN (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  175,3, 164,0, 159,7, 56,8,  
 53,5, 42,4, 38,8, 37,3, 33,9, 33,7, 32,3, 26,3, 26,1, 25,9, 23,4.

#### 25 Exemplo 11

N-{(R)-2-Ciclopentilmetil-3-[(2S,4R)-4-flúor-2-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-

pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil}-N-hidróxi-formamida

O composto do título é preparado a partir do ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7  
 (R<sub>2</sub>=ciclopentilmetila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 2-  
 5 ((2S,4R)-4-Flúor-pirrolidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina E-5 (preparação é  
 descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento  
 Geral B.

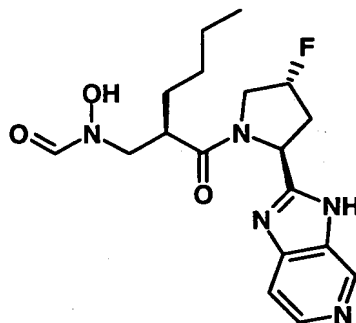
<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,88 (s, 0,08H), 8,85 (s,  
 0,71H), 8,32 (d, J=5,9, 0,71H), 8,30-8,23 (m, 0,54H), 8,15 (s, 0,74H), 7,82 (s,  
 10 0,36H), 7,76-7,63 (m, 1,10H), 5,55 (s amplo, 0,62H), 5,42 (s amplo, 0,54H),  
 5,34 (t, J =9,1, 8,5, 0,85H), 4,40-4,19 (m, 1,04H), 4,19-3,97 (m, 0,89H), 3,90-  
 3,78 (m, 0,46H), 3,78-3,66 (m, 0,69H), 3,54-3,38 (m, 0,98H), 3,26-3,16 (m,  
 0,51H), 3,16-3,06 (m, 0,36H), 2,84-2,67 (m, 0,45H), 2,57-2,44 (m, 0,55H),  
 1,92-1,70 (m, 1,52H), 1,70-1,24 (m, 7,46H), 1,24-1,15 (m, 0,27H), 1,15-1,00  
 15 (m, 1,02H), 1,00-0,83 (m, 0,80H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,5, 175,3, 165,5, 164,0,  
 161,2, 159,6, 159,4, 140,5, 140,4, 138,1, 112,4, 111,0, 94,3, 94,0, 92,5, 92,3,  
 57,0, 55,2, 42,4, 38,9, 38,6, 37,4, 33,9, 26,0.

ES-MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (403,20); encontrado (pos.):  
 20 404,8 [M+H]; encontrado (neg.): 402,4 [M-H].

Exemplo 12

N-((R)-2-((2S,4R)-4-Flúor-2-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-pirrolidino-1-  
 carbonil]-hexil)-N-hidróxi-formamida



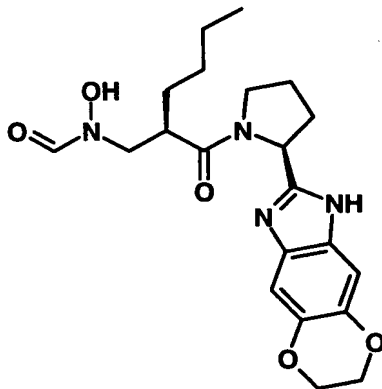
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e 2-((2S,4R)-4-Flúor-pirrolidin-2-il)-3H-  
 imidazo[4,5-c]piridina E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E;  
 5 PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral C.

<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,86 (s, 0,77H), 8,32 (d, J =  
 5,88, 0,72H), 8,32-8,28 (m, 0,14), 8,28-8,24 (m, 0,41H), 8,19 (s, 0,80H), 7,82  
 (s, 0,37H), 7,80-7,70 (d, J = 6,1, 0,13H), 7,70-7,56 (m, 1,02H), 5,66-5,50 (m,  
 0,59H), 5,41 (bs, 0,47H), 5,36-5,20 (m, 0,83H), 4,50-3,94 (m, 1,79H), 3,90-  
 10 3,66 (m, 1,13H), 3,66-3,44 (m, 0,55H), 3,44-3,34 (m, 0,53H), 3,24-3,14 (m,  
 0,46), 3,14-3,04 (m, 0,32H), 3,04-2,84 (m, 0,41H), 2,84-2,66 (m, 0,86H),  
 2,64-2,52 (m, 0,49H), 2,52-2,36 (m, 0,49H), 1,60-1,04 (m, 6,84H), 1,0-0,84  
 (m, 0,83H), 0,84-0,70 (m, 2,16H).

ES-MS: calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (377,42); encontrado (pos.):  
 15 378,9 [M+H].

### Exemplo 13

N-((R)-2-[(S)-2-(6,7-Diidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[b]naftalen-2-il)-  
 pirrolidino-1-carbonil]-hexil)-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-6,7-diidro-1H-5,8-  
 dioxo-1,3-diaza-ciclopenta[*b*]naftaleno E-5 (preparação é descrita no Proce-  
 5 dimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

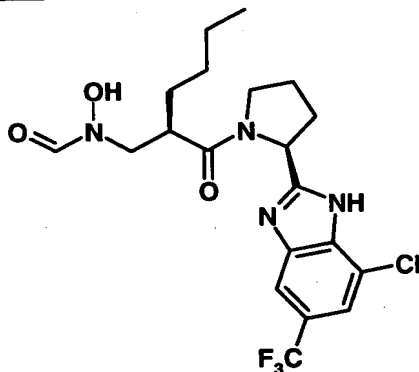
1H-RMN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,27 (s, 0,14H), 8,23 (s,  
 0,14H), 7,89 (s, 0,23H), 7,83 (s, 0,39H), 7,77 (s, 0,15H), 7,04 (s, 0,30H), 6,97  
 (s, 0,37H), 6,93 (s, 0,98H), 5,34 (d, J=7,5, 0,41H), 5,19-5,11 (m, 0,59H),  
 3,92-3,79 (m, 1,41H), 3,77-3,55 (m, 1,87H), 3,48-3,38 (m, 0,88H), 3,25-3,17  
 10 (m, 0,45H), 3,12-3,02 (m, 0,22H), 2,67-2,59 (m, 0,23H), 2,44-2,10 (m,  
 2,67H), 2,10-1,96 (m, 1,08H), 1,89-1,77 (m, 0,42H), 1,63-1,16 (m, 6,74H),  
 0,97-0,79 (m, 3,33H).

13C-RMN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 176,2, 175,6, 175,1, 164,0,  
 163,4, 159,9, 159,7, 156,5, 155,6, 155,1, 142,9, 142,8, 142,5, 102,5, 65,5,  
 15 56,7, 53,3, 42,9, 32,2, 30,9, 30,2, 30,1, 25,8, 24,0, 23,9, 23,8, 14,2, 14,2.

ES-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (416,21); encontrado (pos.):  
 417,0 [M+H]; encontrado (neg.): 415,5 [M-H].

#### Exemplo 14

20 N-((R)-2-[(S)-2-(7-Cloro-5-trifluormetil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-  
 carbonil]-hexil)-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e 7-Cloro-2-(S)-pirrolidin-2-il-5-  
 trifluormetil-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento  
 25 Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

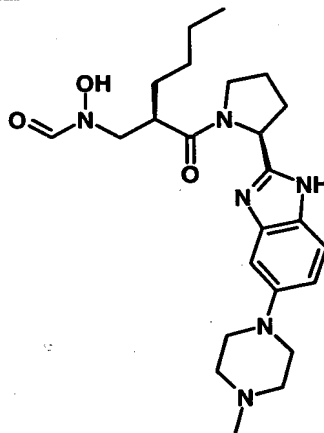
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,54 (s, 0,03H), 8,28 (s, 0,22H), 7,89-7,71 (m, 1,59H), 7,57-7,47 (m, 0,80H), 7,42 (s, 0,06H), 7,32 (s, 0,06H), 5,46-5,39 (d, 0,23H), 5,25-5,17 (m, 0,77H), 3,97-3,75 (m, 2,03H), 3,75-3,55 (m, 1,71H), 3,49-3,33 (m, 1,11H), 3,14-3,08 (m, 0,40H), 2,47-1,88 (m, 4,52H), 1,65-1,18 (m, 7,15H), 1,01-0,77 (m, 3,29H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  175,1, 164,0, 161,0, 159,7, 159,7, 126,5, 126,2, 119,8, 56,8, 53,3, 43,1, 43,0, 32,6, 31,0, 30,1, 25,9, 24,0, 23,8, 14,2.

ES-MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (460,15); encontrado (pos.): 461,2 [M+H]; encontrado (neg.): 459,6 [M-H].

#### Exemplo 15

N-Hidróxi-N-((R)-2-((S)-2-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidino-1-carbonil)-hexil)-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
15 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R<sub>2</sub>=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

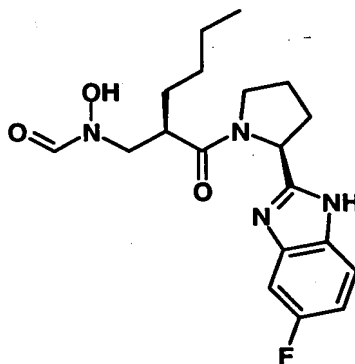
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,35 (s, 0,86H), 8,22 (s, 0,14H), 7,85-7,70 (m, 0,65H), 7,50-7,35 (m, 0,84H), 7,13-6,90 (m, 1,52H), 5,40-5,30 (m, 0,40H), 5,20-5,08 (m, 0,60H), 3,90-3,79 (m, 1,77H), 3,79-3,60 (m, 2,39H), 3,50-3,38 (m, 1,20H), 3,25-3,07 (m, 5,67H), 2,90-2,68 (m, 3,63H), 2,48-2,17 (m, 3,42H), 2,10-1,98 (m, 1,41H), 1,90-1,73 (m, 0,54H), 1,60-1,18 (m, 6H), 0,98-0,86 (m, 1,24H), 0,86-0,72 (m, 1,76H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,8, 175,1, 168,5, 164,0, 163,3, 160,0, 159,7, 156,9, 148,3, 116,9, 116,8, 116,5, 116,4, 103,5, 55,4, 55,3, 44,4, 43,0, 32,3, 30,9, 30,2, 25,8, 23,8, 14,3, 14,2.

ES-MS: calc. para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (456,59); encontrado (pos.):  
5 457,6 [M+H]; encontrado (neg.): 455,5 [M-H].

### Exemplo 16

N-[(R)-2-[(S)-2-(5-Flúor-1H-Benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
10 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R<sub>2</sub>=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 5-Flúor-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

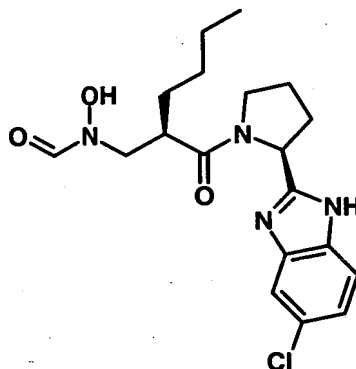
<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,28 (s, 0,18H), 8,10 (s,  
15 0,17H), 7,90-7,70 (m, 0,65H), 7,53-7,32 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,45-5,30 (m, 0,34H), 5,20-5,07 (m, 0,66H), 3,90-3,78 (m, 1,46H), 3,78-3,53 (m, 1,86H), 3,50-3,35 (m, 0,87H), 3,15-3,00 (m, 0,29H), 2,95-2,80 (m, 0,23H), 2,57-1,78 (m, 4,29H), 1,68-1,10 (m, 6H), 1,00-0,75 (m,3H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,1, 162,1, 158,7, 112,4,  
20 110,8, 110,5, 57,5, 56,1, 53,3, 51,9, 47,4, 43,6, 32,3, 30,9, 30,2, 27,1, 25,8, 23,8, 23,3, 16,1, 14,9, 13,6.

ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (376,43); encontrado (pos.):  
377,8 [M+H]; encontrado (neg.): 375,2 [M-H], 489,2 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

25 Exemplo 17

N-{(R)-2-[(S)-2-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 5 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e 5-Cloro-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-  
 benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E;  
 PG=Boc) de acordo com o Procedimento Geral C.

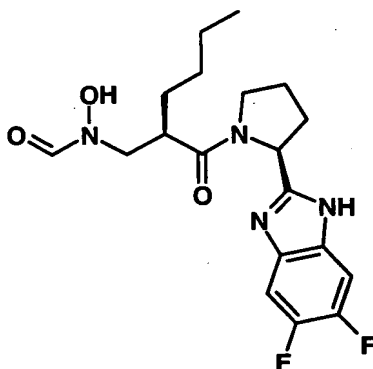
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,23 (s, 0,30H), 8,17 (s,  
 0,06H), 7,83 (0,42H), 7,63 (s, 0,22H), 7,59-7,48 (m, 1,93H), 7,28-7,17 (m,  
 10 1,97H), 5,54-5,45 (m, 0,62H), 5,43-5,37 (s amplo, 0,51H), 5,31 (t, J = 8,5,  
 8,3, 0,88H), 4,38-4,15 (m, 1,0H), 4,15-3,94 (m, 0,79H), 3,87-3,68 (m, 1,13H),  
 3,49-3,32 (m, 1,29H), 3,25-3,13 (m, 0,58H), 3,13-3,04 (m, 0,34H), 3,00-2,84  
 (m, 0,39H), 2,84-2,58 (m, 1,30H), 2,58-2,43 (m, 0,54H), 2,43-2,37 (m,  
 0,13H), 1,87-1,14 (m, 9,50H), 1,11-0,81 (m, 1,91H).

15 13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,2, 163,0, 160,4, 155,9,  
 124,4, 122,8, 115,1, 55,8, 54,3, 50,0, 43,0, 41,7, 39,3, 38,1, 34,0, 32,6, 27,3,  
 26,0, 24,7.

ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (392,16); encontrado (pos.):  
 394,0 [M+H]; encontrado (neg.): 391,3 [M-H]; 505,5 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

20 Exemplo 18

N-{(R)-2-[(S)-2-(5,6-Difluor-1H-Benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida



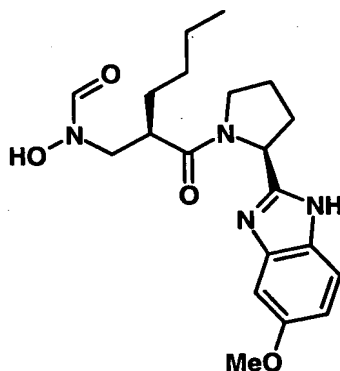
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e 5,6-Difluor-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-  
 benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E;  
 5 PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  7,88-7,78 (m, 0,46H), 7,70 (s,  
 0,13H), 7,52-7,30 (m, 1,41H), 5,48 (s, 0,27H), 5,40-5,35 (m, 0,21H), 5,28-  
 5,08 (m, 0,52H), 3,92-3,77 (m, 1,57H), 3,77-3,60 (m, 1,73H), 3,57-3,35 (m,  
 0,93H), 3,20-3,04 (m, 0,38H), 2,90-2,78 (m, 0,22H), 2,70-2,58 (m, 0,16H),  
 10 2,50-1,95 (m, 4H), 1,65-1,10 (m, 6H), 0,95-0,72 (m, 3H).

ES-MS: calc. para  $C_{19}H_{24}F_2N_4O_3$  (394,42); encontrado (pos.):  
 395,5 [M+H]; encontrado (neg.): 393,5 [M-H].

#### Exemplo 19

15 N-Hidróxi-N-[(R)-2-[(S)-2-(5-metóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-  
 carbonil]-hexil]-formamida



O composto do título é preparado a partir do ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e 5-Metóxi-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-

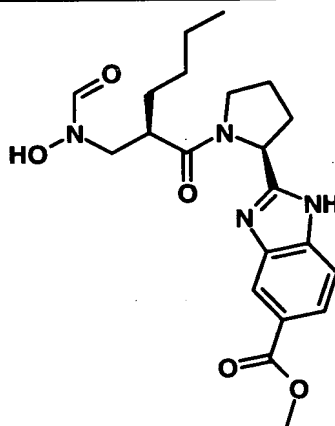
benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,28 (s, 0,17H), 7,89 (s, 0,17H), 7,84 (s, 0,36H), 7,78 (s, 0,17H), 7,51-7,35 (m, 1H), 7,09-7,0 (m, 0,79H), 6,93-6,8 (m, 1H), 5,45-5,38 (m, 0,4H), 3,94-3,85 (m, 1,24H), 3,86-3,79 (m, 3,3H), 3,8-3,6 (m, 2H), 3,53-3,4 (m, 0,88H), 3,29-3,2 (m, 0,45H), 3,16-3,05 (m, 0,23H), 2,94-2,85 (m, 0,22H), 2,69-2,6 (m, 0,22H), 2,51-2,15 (m, 2,8H), 2,14-2,0 (m, 1H), 1,95 (m, 0,03H), 1,92-1,78 (m, 0,44H), 1,67-1,15 (m, 7H), 0,97-0,88 (m, 1,6H), 0,86-0,75 (m, 1,9H).

10 ES-MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (388,47); encontrado (pos.): 389,7[M+H].

#### Exemplo 20

Metil éster do ácido 2-((S)-1-((R)-2-[(formil-hidróxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



15 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R<sub>2</sub>=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e Metil éster do ácido (S)-2-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

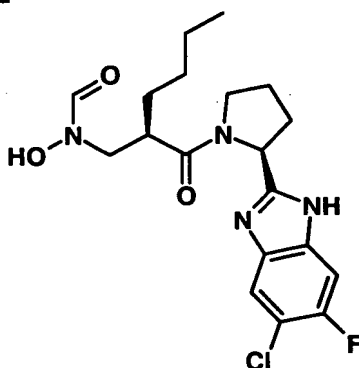
20 1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,29-8,2 (m, 0,8H), 7,99-7,9 (m, 0,7H), 7,85-7,8 (m, 0,2H), 7,76 (s, 0,1H), 7,61-7,52 (m, 0,6H), 5,45-5,4 (m, 0,2H), 5,32-5,25 (m, 0,4H), 5,22-5,15 (m, 0,7H), 4,57-4,55 (m, 0,2H), 3,91 (s, 2,8H), 3,82-3,6 (m, 1H), 3,51-3,4 (m, 0,6H), 3,2-3,02 (m, 0,2H), (s, 0,1H), 2,93-2,8 (m, 0,4H), 2,8 (s, 0,12H), 3,63-3,5 (m, 0,77H), 2,31-2,2 (m,

0,7H), 2,27-2,05 (m, 1,4H), 1,98 (s, 0,3H), 1,74-1,15 (m, 5,2H), 0,99-0,9 (m, 0,8H), 0,94-0,8 (m, 1,4).

ES-MS: calc. para  $C_{21}H_{28}N_4O_5$  (416,48); encontrado (pos.): 417,5 [M+H].

### 5 Exemplo 21

N-{(R)-2-[(S)-2-(5-Cloro-6-flúor-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida



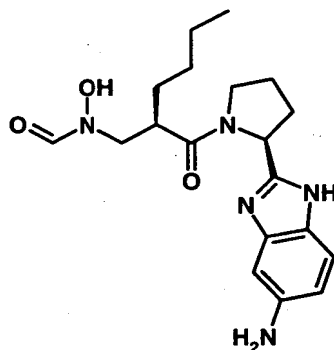
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 5-Cloro-6-flúor-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=Boc) de acordo com o Procedimento Geral C.

1H-RMN (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  8,45 (s, 0,17H), 8,27 (s, 0,18H), 7,83-7,8 (m, 0,51H), 7,77 (s, 0,16H), 7,61-7,55 (m, 0,45H), 7,35-7,3 (m, 0,52H), 5,4-5,35 (m, 0,31H), 5,24-5,15 (m, 0,69H), 3,89-3,8 (m, 1,4H), 3,77-3,6 (m, 1,9H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,27-3,2 (m, 0,66H), 3,14-3,05 (m, 0,42H), 3,0 (s, 0,07H), 2,9-2,85 (m, 0,24H), 2,49-2,4 (m, 0,42H), 2,39-2,2 (m, 1,8H), 2,19-2,0 (m, 1,9H), 1,62-1,5 (m, 1H), 1,49-1,4 (m, 1H), 1,4-1,2 (m, 4,7H), 0,97-0,9 (m, 1H), 0,87-0,8 (m, 1,7H).

ES-MS: calc. para  $C_{19}H_{24}ClFN_4O_3$  (410,88); encontrado (pos.): 411,5[M+H].

### Exemplo 22

N-{(R)-2-[(S)-2-(5-Amino-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida



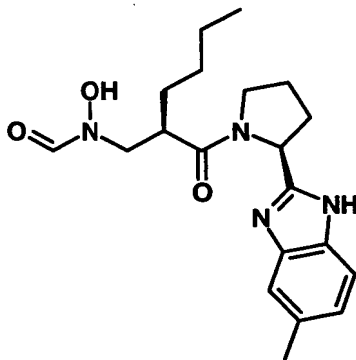
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 5-amino-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=X) de acordo com o Procedimento Geral C.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,00-7,64 (m, 0,85H), 7,34-7,2 (m, 0,77H), 6,85 (s, 7,12H), 6,80-6,65 (m, 0,95H), 5,40-5,30 (m, 0,42H), 5,24-5,05 (m, 0,58H), 3,97-3,77 (m, 1,34H), 3,77-3,54 (m, 1,86H), 3,54-3,33 (m, 0,93H), 3,15-3,0 (m, 0,39H), 3,0-2,84 (m, 0,30H), 2,67-2,54 (m, 0,35H), 2,47-2,10 (m, 2,75H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,67-1,17 (m, 7,28H), 0,97-0,85 (m, 1,29H), 0,85-0,70 (m, 1,57H).

ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (373,46); encontrado (pos.): 374,7 [M+H].

#### Exemplo 23

15 N-Hidróxi-N-[(R)-2-[(S)-2-(5-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-formamida



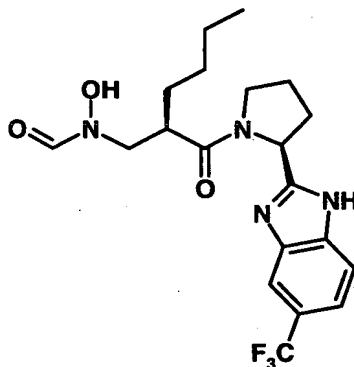
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 5-Metil-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-

benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,03 (s, 0,19H), 7,87 (s, 0,40H), 7,83 (s, 0,17H), 7,70-7,60 (d, J = 8,19, 0,18H), 7,46-7,30 (m, 1,18H),  
 5 7,29 (s, 0,74H), 7,26-7,16 (m, 0,34H), 7,16-6,94 (m, 1,05H), 5,46-5,30 (m, 0,39H), 5,26-5,12 (m, 0,61H), 3,96-3,78 (m, 1,45H), 3,78-3,55 (m, 2,08H),  
 3,50-3,36 (m, 0,91H), 3,28-3,15 (m, 0,70H), 2,42 (s, 3,44H), 2,40-2,14 (m, 2,72H), 2,14-1,95 (m, 1,4H), 1,65-1,48 (m, 1,39H), 1,48-1,10 (m, 7,43H),  
 10 0,95-0,85 (m, 1,52H), 0,85-0,75 (m, 1,98H). ES-MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (372,47); encontrado (pos.): 373,6 [M+H].

#### Exemplo 24

N-Hidróxi-N-{2-[2-(5-Trifluormetil-1H-Benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 15 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R<sub>2</sub>=n-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 2-(S)-Pirrolidin-2-il-5-trifluormetil-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=Boc) de acordo com o Procedimento Geral C.

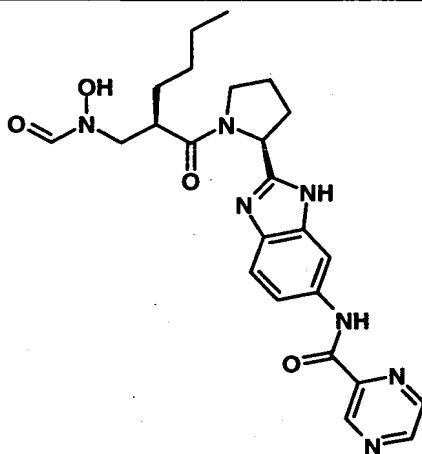
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,27 (s, 0,20H), 7,90-7,60 (m, 2,40H), 7,60-7,40 (m, 0,93H), 5,55-5,40 (m, 0,37H), 5,30-5,13 (m, 0,63H),  
 20 3,90-3,55 (m, 3,31H), 3,55-3,33 (m, 0,93H), 3,17-3,0 (m, 0,29H), 3,0-2,85 (m, 0,23H), 2,80 (s, 2,70H), 2,73-2,55 (m, 0,18H), 2,55-2,42 (m, 0,28H), 2,42-2,33 (m, 0,98H), 2,33-2,23 (m, 0,89H), 2,23-2,13 (m, 0,93H), 2,13-2,0 (m, 1,27H), 1,70-1,03 (m, 7,90H), 1,0-0,83 (m, 1,31H), 0,83-0,70 (m, 1,89H).

25 ES-MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (426,44); encontrado (pos.):

427,6 [M+H].

Exemplo 25

[2-((S)-1-((R)-2-[(formil-hidróxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-amida do ácido pirazino-2-carboxílico



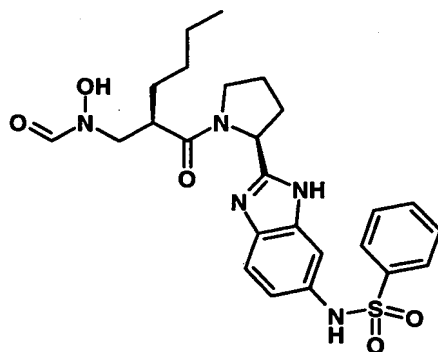
5 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e ((S)-2-pirrolidin-2-il-3H-benzoimidazol-5-il)-amida do ácido pirazino-2-carboxílico E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

10 1H-RMN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 9,34 (s, 1,19H), 8,81 (s, 1,21H), 8,74 (s, 1,24H), 8,34-8,14 (m, 1,22H), 7,84 (s, 0,53H), 7,80-7,70 (m, 0,30H), 7,70-7,60 (m, 0,18H), 7,60-7,40 (m, 1,87H), 5,54-5,34 (m, 0,35H), 5,34-5,10 (m, 0,65H), 4,0-3,80 (m, 1,58H), 3,80-3,55 (m, 2,17H), 3,55-3,36 (m, 0,93H), 3,17-3,04 (m, 0,31H), 2,98-2,84 (m, 0,20H), 2,76-2,60 (m, 0,21H), 2,54-1,94 (m, 4,63H), 1,70-1,10 (m, 7,74H), 1,0-0,64 (m, 3,63H).

ES-MS: calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (479,54); encontrado (pos.): 480,5 [M+H].

Exemplo 26

20 N-[2-((S)-1-((R)-2-[(Formil-hidróxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-il)-3H-benzoimidazol-5-il]-benzenossulfonamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e N-((S)-2-Pirrolidin-2-il-3H-benzoimidazol-5-il)-benzenossulfonamida E-5 (preparação é descrita no

5 Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

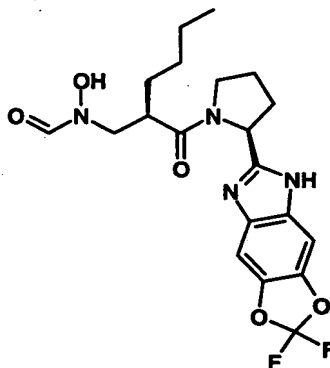
<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,36 (s, 0,17H), 7,82 (s, 0,43H), 7,76-7,60 (m, 1,94H), 7,46-7,14 (m, 3,49H), 7,04-6,80 (m, 0,91H), 5,48-5,30 (m, 0,30H), 5,24-5,0 (m, 0,70H), 3,96-3,74 (m, 1,66H), 3,74-3,52 (m, 1,86H), 3,52-3,34 (m, 0,99H), 3,17-3,04 (m, 0,31H), 2,98-2,84 (m,

10 0,20H), 2,76-2,60 (m, 0,21H), 2,50-1,94 (m, 4,13H), 1,94-1,66 (m, 0,49H), 1,66-1,06 (m, 6,87H), 1,0-0,84 (m, 1,09H), 0,84-0,64 (m, 1,90H).

ES-MS: calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (513,62); encontrado (pos.): 514,3 [M+H].

#### Exemplo 27

15 N-((R)-2-[(S)-2-(2,2-difluor-5H-[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-6-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil)-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Pro-

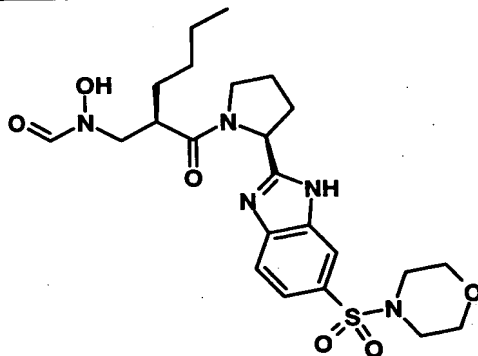
cedimento Geral A) e 2,2-Difluor-6-(S)-pirrolidin-2-il-5H-[1,3]dioxol[4',5':4,5]-benzo[1,2-d]imidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E, PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,27 (s, 0,15H), 7,93-7,80 (m, 0,50 H), 7,77 (s, 0,17H), 7,50-7,34 (m, 0,45H), 7,31 (s, 1,04H), 5,44-5,30 (m, 0,31H), 5,26-5,03 (m, 0,68H), 3,96-3,74 (m, 1,72H), 3,74-3,54 (m, 1,80H), 3,50-3,33 (m, 0,94H), 2,50-2,13 (m, 3,03H), 2,13-2,03 (m, 0,96H), 1,66-1,50 (m, 1,38H), 1,50-1,34 (m, 1,24H), 1,34-1,14 (m, 5,56H), 1,0-0,86 (m, 1,21H), 0,86-0,73 (m, 1,88H).

10 ES-MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (438,43); encontrado (pos.): 439,6 [M+H].

#### Exemplo 28

N-Hidróxi-N-((R)-2-((S)-2-[6-(morfolino-4-sulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidino-1-carbonil)-hexil)-formamida



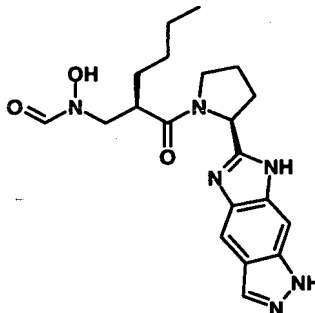
15 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 6-(Morfolino-4-sulfonil)-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E, PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

20 1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,27 (s, 0,21H), 7,95 (s, 0,68H), 7,83 (s, 0,49), 7,75-7,50 (m, 2,13H), 5,64-5,34 (m, 0,25H), 5,30-5,10 (m, 0,75H), 3,90 (t, J = 6,63, 1,51H), 3,80-3,60 (m, 5,72H), 3,55-3,34 (m, 0,83H), 3,16-3,03 (m, 0,31H), 3,00-2,84 (m, 3,83H), 2,50-2,24 (m, 1,80H), 2,24-2,00 (m, 1,87H), 1,66-1,50 (m, 1,17H), 1,50-1,35 (m, 1,12H), 1,35-1,10  
25 (m, 4,93H), 1,00-0,85 (m, 0,77H), 0,854-0,70 (m, 2,17H).

ES-MS: calc. para  $C_{23}H_{33}N_5O_6S$  (507,61); encontrado (pos.): 508,6 [M+H].

Exemplo 29

5 N-{(R)-2-[(S)-2-(1,7-Diidro-imidazo[4,5-f]indazol-6-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida



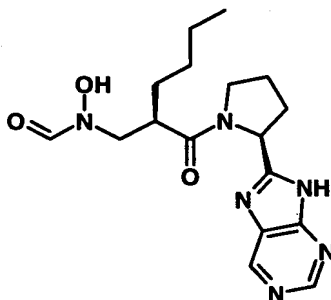
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-6-Pirrolidin-2-il-1,7-diidro-imidazo[4,5-f]indazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E, PG=CBz) de acordo com o  
10 Procedimento Geral B.

$^1H$ -RMN (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  8,18-8,02 (m, 0,84H), 7,98-7,80 (m, 1,37H), 7,65-7,40 (m, 0,79H), 5,50-5,38 9m, 0,36H), 5,28-5,10 (m, 0,64H), 3,95-3,60 (m, 4,76H), 3,55-3,38 (m, 1,24H), 2,50-2,00 (m, 3,58H), 2,00-1,80 (m, 0,42H), 1,68-1,18 (m, 6H), 1,00-0,80 (m, 3H).

15 ES-MS: calc. para  $C_{20}H_{26}N_6O_3$  (398,47); encontrado (pos.): 399,1 [M+H]; encontrado (neg.): 397,4 [M-H], 511,4 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

Exemplo 30

N-Hidróxi-N-{(R)-2-[(S)-2-(9H-purin-8-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-formamida



20

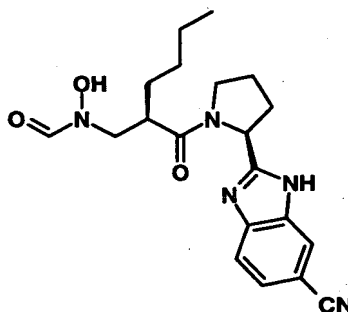
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-

[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-8-Pirrolidin-2-il-9H-purina E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E, PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

- 5                    1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  9,00-8,95 (m, 0,19H), 8,95-8,70 (m, 1,96H), 8,28 (s, 0,23H), 7,89-7,78 (m, 0,62H), 5,50-5,38 (m, 0,18H), 5,30-5,10 (m, 0,82H), 3,95-3,78 (m, 1,39H), 3,78-3,50 (m, 1,87H), 3,50-3,35 (m, 0,74H), 3,18-3,05 (m, 0,26H), 2,90-2,78 (m, 0,16H), 2,60-1,80 (m, 4,58H), 1,70-1,15 (m, 6H), 1,00-0,70 (m, 3H).

10    Exemplo 31

N-{(R)-2-[(S)-2-(6-Ciano-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida



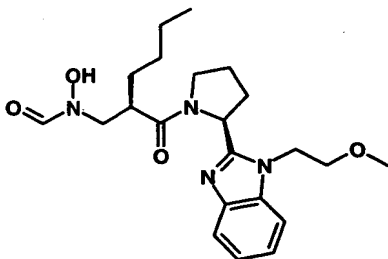
- 15                    O composto do título é preparado a partir do ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-3H-benzoimidazol-5-carbonitrila E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E, PG=Boc) de acordo com o Procedimento Geral B.

- 20                    1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  7,90-7,45 (m, 3H), 5,42 (s, 1H), 3,76-3,64 (m, 3H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,75-2,58 (m, 4H), 1,45-1,20 (m, 6H), 0,98-0,72 (m, 3H).

ES-MS: Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (383,45); encontrado (pos.): 384,5 [M+H]; encontrado (neg.): 382,4 [M-H], 496,2 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

Exemplo 32

- 25    N-Hidróxi-N-((R)-2-[(S)-2-[1-(2-metóxi-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidino-1-carbonil]-hexil)-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Pro-  
 cedimento Geral A) e 1-(2-Metóxi-etil)-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol  
 N-3 (preparação é descrita no Procedimento Geral N, PG=CBz) de acordo  
 5 com o Procedimento Geral B.

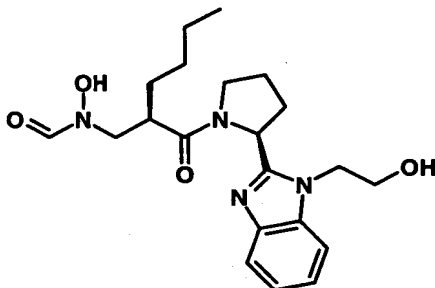
1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros):  $\delta$  11,4-11,2 (amplo, 0,5H), 8,29 (s,  
 0,090H), 8,12 (s, 0,10H), 7,83-7,60 (m, 1,90H), 7,30-7,24 (m, 4,20H), 5,59 (d,  
 0,92H), 4,40-4,20 (m, 2,25H), 4,00-3,55 (m, 6,38H), 3,50-3,30 (m, 1,04H),  
 3,26 (s, 0,72H), 3,22 (s, 2,97H), 2,55-2,30 (m, 2,37H), 2,15-2,05 (m, 1,11H),  
 10 2,00-1,80 (m, 2,36H), 1,60-1,40 (m, 1,14H), 1,45-1,10 (m, 6,53H), 0,90-0,80  
 (m, 2,95H), 1,80-1,65 (m, 0,72H).

13C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros):  $\delta$  200,68, 174,39, 161,62, 155,84,  
 155,56, 140,60, 134,69, 123,79, 123,38, 122,94, 122,43, 119,01, 109,47,  
 70,83, 70,70, 70,14, 59,27, 59,06, 59,01, 54,68, 52,70, 50,46, 48,60, 46,89,  
 15 44,41, 43,85, 33,42, 31,82, 28,89, 28,70, 25,17, 22,94, 22,63, 21,82, 13,90,  
 13,78.

ESI-MS: calc. para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (416,52); encontrado (pos.):  
 417,2 [M+H]. encontrado (neg.): 415,5 [M-H].

### Exemplo 33

20 N-Hidróxi-N-((R)-2-((S)-2-[1-(2-hidróxi-etil)-1H-benzoimidazol-2-il]-pirrolidino-  
 1-carbonil}-hexil)-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 2-((S)-2-Pirrolidin-2-il-benzoimidazol-1-il)-etanol N-3 (preparação é descrita no Procedimento Geral N, PG=CBz) de acordo com o

5 Procedimento Geral B.

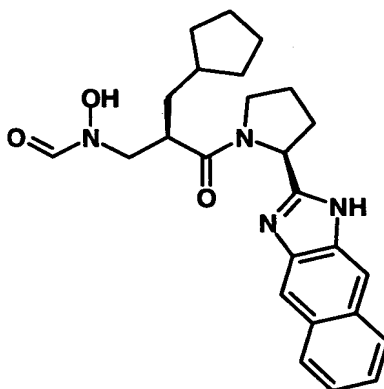
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 10,48 (s, 0,50H), 8,22 (s, 0,97H), 7,70-7,60 (m, 1,03H), 7,30-7,05 (m, 3H), 6,86 (s, 0,55H), 5,68 (d, 0,68H), 5,55-5,30 (m, 0,27H), 5,90-5,75 (amplo, 0,13H), 4,40-4,15 (m, 1,88H), 4,15-3,50 (m, 5,47H), 3,42-3,25 (m, 0,80H), 3,18-3,05 (m, 0,18H), 3,04-2,87 (m, 0,11H), 2,77-2,62 (m, 0,62H), 2,42-2,20 (m, 1,42H), 2,10-1,75 (m, 2,63H), 1,64-1,05 (m, 5,91H), 0,90-0,74 (m, 2,84H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 173,94, 172,56, 162,07, 161,72, 156,62, 156,25, 155,92, 142,75, 140,76, 134,67, 134,31, 123,79, 123,35, 122,76, 122,69, 122,29, 122,14, 119,46, 119,20, 109,84, 109,43, 109,26, 61,94, 61,84, 59,64, 55,13, 53,71, 51,10, 49,79, 47,94, 47,30, 47,24, 46,64, 46,33, 43,21, 41,62, 33,15, 31,98, 31,38, 29,86, 29,16, 28,99, 28,67, 25,02, 22,81, 22,73, 22,62, 21,54, 13,89.

ESI-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (402,50); encontrado (pos.): 403,3 [M+H]. encontrado (neg.): 401,5[M-H].

20 Exemplo 34

N-((R)-2-Ciclopentilmetil-3-((S)-2-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil)-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-nafto[2,3-

d]imidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

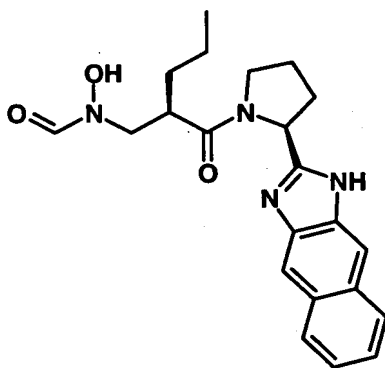
1H-RMN (DMSO-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 9,07 (s, 0,25H), 8,92-8,66 (m, 4,09 H), 8,70 (s, 0,51H), 8,60 (s, 0,14H), 8,20-8,00 (m, 1,97H), 6,22-6,14 (m, 0,28H), 5,98 (s amplo, 0,72H), 4,91-4,76 (m, 1,58H), 4,64-4,47 (m, 1,69H), 4,47-4,28 (m, 1,75H), 3,13-2,94 (m, 1,58H), 2,94-2,65 (m, 2,10H), 2,65-2,46 (m, 2,63H), 2,46-2,10 (m, 6,68H), 2,09-2,00 (m, 0,73H), 1,95-1,62 (m, 2,56H), 1,46-1,32 (m, 1,03H), 1,26-1,00 (m, 2,06H).

13C-RMN (DMSO-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 172,0, 157,3, 143,8, 135,0, 129,8, 128,0, 127,3, 123,5, 122,8, 114,6, 106,4, 54,9, 51,7, 48,6, 46,9, 46,3, 36,9, 32,6, 32,3, 30,9, 24,8, 24,4.

ES-MS: calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (434,23); encontrado (pos.): 436,0 [M+H]; encontrado (neg.): 433,4 [M-H].

#### Exemplo 35

15 N-Hidróxi-N-[(R)-2-[(S)-2-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-pentil]-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-pentanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-nafto[2,3-d]imidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,29 (s, 0,21H), 8,15 (s, 0,17H), 8,08-7,83 (m, 4,28H), 7,81-7,72 (m, 0,19H), 7,42-7,27 (m, 1,86H), 5,51-5,43 (m, 0,35H), 5,23-5,21 (m, 0,65H), 4,00-3,82 (m, 1,46H), 3,82-3,60 (m, 2,02H), 3,51-3,38 (m, 0,83H), 3,18-3,09 (m, 0,23H), 2,99-2,84 (m,

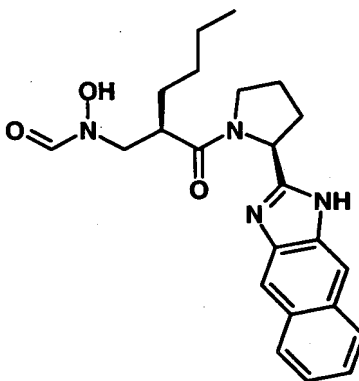
0,29H), 2,76-2,65 (m, 0,19H), 2,58-2,00 (m, 3,67H), 1,98-1,76 (m, 0,52H), 1,67-1,23 (m, 4,12H), 0,99-0,84 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  131,9, 129,7, 128,2, 125,7, 125,6, 124,1, 49,9, 47,0.

5 ES-MS: calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  (394,20); encontrado (pos.): 395,9 [M+H]; encontrado (neg.): 393,6 [M-H].

### Exemplo 36

N-Hidróxi-N-[(R)-2-[(S)-2-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-formamida



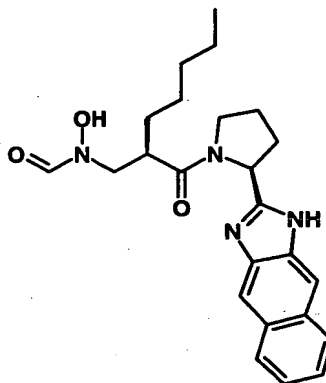
10 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-nafto[2,3-d]imidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral B.

15  $^1\text{H}$ -RMN (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  8,20 (s, 0,19H), 8,03 (s, 0,32H), 7,90 (s, 1,62H), 7,89-7,82 (m, 1,92H), 7,75 (s, 0,49H), 7,68 (s, 0,15H), 7,34-7,25 (m, 1,93H), 5,39 (d, J = 7,8, 0,29H), 5,25-5,05 (m, 0,71H), 3,89-3,75 (m, 1,52H), 3,72-3,52 (m, 1,73H), 3,45-3,29 (m, 0,73H), 3,10-2,97 (m, 0,19H), 2,89-2,75 (m, 0,34H), 2,67-2,53 (m, 0,15H), 2,51-2,30 (m, 1,28H), 2,29-2,00 (m, 2,39H), 1,99-1,87 (m, 0,32H) 1,87-1,77 (m, 0,30H),  
20 1,76-1,68 (m, 0,24H), 1,6-1,47 (m, 1,05H), 1,45-1,31 (m, 1,28H), 1,29-1,11 (m, 5H), 0,87-0,81 (m, 1,15H), 0,77-0,70 (m, 1,98H).

ES-MS: calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$  (408,50); encontrado (pos.): 409,9 [M+H].

Exemplo 37

N-Hidróxi-N-((R)-2-[(S)-2-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptil)-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 5 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-heptanóico A-7 (preparação é descrita no  
 Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-nafto[2,3-d]imidazol E-5  
 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o  
 Procedimento Geral B.

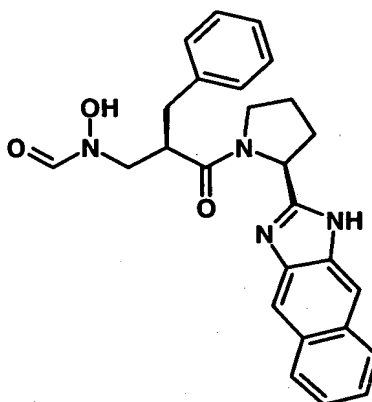
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,00-7,65 (m, 4H), 7,35-7,17  
 10 (m, 2H), 5,40-5,30 (m, 0,32H), 5,24-5,08 (m, 0,68H), 3,88-3,75 (m, 1,82H),  
 3,70-3,50 (m, 2,13H), 3,45-3,27 (m, 1,05H), 2,45-2,28 (m, 1,39H), 2,28-1,90  
 (m, 2,61H), 1,56-0,98 (m, 8H), 0,90-0,60 (m, 3H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 173,9, 162,6, 162,0, 161,5,  
 160,2, 158,3, 137,6, 130,6, 127,5, 123,7, 116,2, 110,5, 102,2, 56,4, 55,5,  
 15 51,9, 47,8, 47,0, 46,5, 41,6, 31,7, 31,4, 29,7, 26,2, 24,6, 22,3, 22,1, 13,0,  
 12,9,

ES-MS: calc. para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (422,53); encontrado (pos.):  
 423,6 [M+H]; encontrado (neg.): 421,6 [M-H], 535,6 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

Exemplo 38

20 N-((R)-2-Benzil-3-[(S)-2-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)-pirrolidino-1-il]-3-oxo-  
 propil)-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-fenil-propiónico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-nafto[2,3-d]imidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o

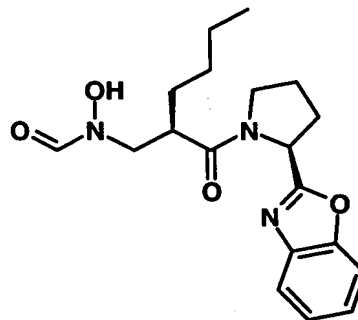
5 Procedimento Geral B.

<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmero): δ 8,18 (m, 1H), 7,97-7,68 (m, 3,38H), 7,35-7,00 (m, 6,01H), 7,00-6,78 (m, 1,60H), 5,25-5,18 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 0,53H), 3,98-3,88 (d, 0,33H), 3,85-3,60 (m, 1,30H), 3,60-3,22 (m, 2,83H), 2,90-2,50 (m, 4H), 1,30-1,00 (m, 2H).

10 ES-MS: calc. para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (442,52); encontrado (pos.): 444,1 [M+1]; encontrado (neg.): 442,3 [M-1], 556,1 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

#### Exemplo 39

N-[(R)-2-((S)-2-Benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-hexil]-N-hidróxi-formamida



15 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

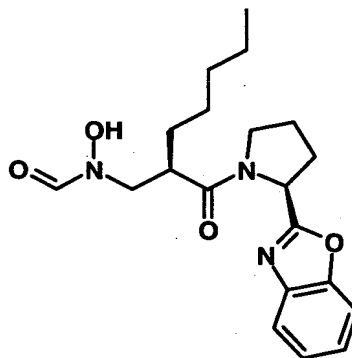
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,25 (s, 0,24H), 0,78 (s, 0,76H), 7,65-7,55 (m, 1,02H), 7,55-7,47 (m, 0,86H), 7,40-7,25 (m, 2,13H), 5,30-5,15 (m, 1H), 3,95-3,78 (m, 2,15H), 3,78-3,60 (m, 1,89H), 3,50-3,37 (m, 0,96H), 2,55-2,30 (m, 1,11H), 2,30-1,95 (m, 2,90H), 1,70-1,18 (m, 6H), 1,00-0,80 (m, 3H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,3, 175,1, 168,2, 163,0, 160,7, 158,7, 151,8, 141,9, 127,2, 127,1, 126,6, 126,5, 125,6, 125,0, 124,9, 121,3, 119,7, 112,5, 112,4, 110,8, 57,2, 55,8, 53,4, 47,3, 43,5, 42,3, 31,8, 31,2, 30,5, 30,1, 25,7, 23,9, 15,0, 13,8,

ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (359,43); encontrado (pos.): 360,8 [M+H].

#### Exemplo 40

#### N-[(R)-2-((S)-2-Benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-heptil]-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-heptanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,28 (s, 0,32H), 7,83 (s, 0,68H), 7,67-7,55 (m, 1,02H), 7,55-7,42 (m, 0,87H), 7,42-7,25 (m, 2,11H), 5,50-5,40 (m, 0,19H), 5,28-5,17 (m, 0,81H), 3,97-3,82 (m, 2,16H), 3,82-3,60 (m, 1,87H), 3,50-3,35 (m, 0,97H), 2,54-2,34 (m, 1,14H), 2,34-2,00 (m, 2,86H), 1,70-1,15 (m, 8H), 0,97-0,80 (m, 3H).

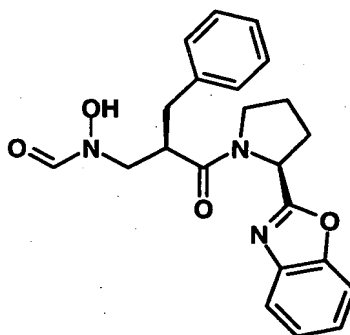
13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,1, 168,2, 160,7, 158,7, 142,1, 127,2, 126,6, 126,5, 125,5, 125,0, 124,9, 121,3, 119,7, 112,5, 110,8,

107,5, 57,2, 55,8, 47,31, 43,6, 42,3, 33,1, 31,8, 27,5, 25,7, 23,6, 15,0, 13,7,

ES-MS: calc. para  $C_{20}H_{27}N_3O_4$  (373,46); encontrado (pos.):  
375,0 [M+H]; encontrado (neg.): 373,0 [M-H].

Exemplo 41

5 N-[(R)-3-((S)-2-Benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-il)-2-benzil-3-oxo-propil]-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-fenil-propiónico A-7 (preparação é descrita  
no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (preparação  
10 é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

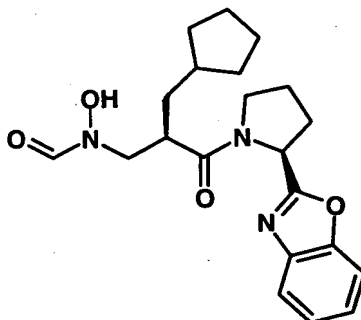
<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,18 (s, 0,22H), 7,78-7,68 (d,  
0,78H), 7,67-7,37 (m, 1,98H), 7,35-7,15 (m, 3,92H), 7,15-6,95 (m, 3,09H),  
5,39 (s, 0,38H), 5,18-5,08 (m, 0,62H), 4,28-4,17 (d, 0,42H), 3,80-3,55 (m,  
1,71H), 3,55-3,35 (m, 1,75H), 3,35-3,26 (m, 1,12H), 2,87-2,70 (m, 0,94H),  
15 2,70-2,55 (m, 0,96H), 2,10-1,95 (m, 2,10H), 1,80-1,60 (m, 1,26H), 1,55-1,35  
(m, 0,74H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 174,1, 167,8, 163,8, 159,8,  
151,9, 141,9, 139,7, 130,2, 130,1, 129,9, 129,8, 129,6, 129,5, 128,2, 127,7,  
127,6, 126,9, 126,4, 126,1, 126,0, 125,8, 120,9, 120,6, 112,1, 111,9, 56,6,  
20 56,3, 53,4, 47,3, 46,3, 45,2, 38,3, 37,4, 37,0, 32,2, 31,5, 25,5, 23,2.

ES-MS: calc. para  $C_{22}H_{23}N_3O_4$  (393,45); encontrado (pos.):  
395,1 [M+H].

Exemplo 42

25 N-[(R)-3-((S)-2-Benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-il)-2-ciclopentilmetil-3-oxo-propil]-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 5 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7 (preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5  
 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedi-  
 mento Geral B.

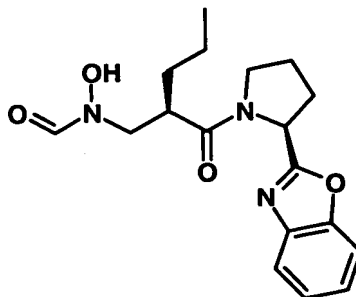
<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,19 (s, 0,24H), 7,74 (s,  
 0,58H), 7,69 (s, 0,07H), 7,65-7,58 (m, 0,17H), 7,55-7,47 (m, 0,94H), 7,45-  
 7,38 (m, 0,84H), 7,35-7,22 (m, 1,97H), 5,40-5,30 (m, 0,15H), 5,18-5,11 (m,  
 0,85H), 3,87-3,71 (m, 1,76H), 3,71-3,47 (m, 1,56H), 3,42-3,32 (m, 0,78H),  
 10 3,27-3,21 (m, 1,17H), 3,12-2,99 (m, 0,36H), 2,44-2,26 (m, 1,13H), 2,18-1,90  
 (m, 2,96H), 1,86-1,49 (m, 2,09H), 1,49-1,24 (m, 6,16H), 1,14-0,89 (m,  
 2,12H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,2, 168,1, 159,6, 151,8,  
 142,0, 126,4, 125,8, 120,5, 111,6, 99,5, 56,5, 53,8, 42,5, 38,8, 37,4, 34,2,  
 15 33,7, 31,8, 26,2, 25,7.

ES-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (385,20); encontrado (pos.):  
 386,5 [M+H]; encontrado (neg.): 384,4 [M-H], 769,7 [2M].

#### Exemplo 43

20 N-[(R)-2-((S)-2-Benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-pentil]-N-hidróxi-  
formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-pentanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

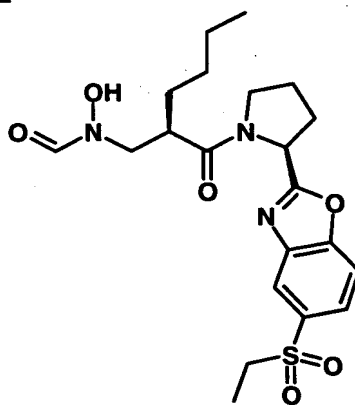
5  $^1\text{H-RMN}$  (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  8,19 (s, 0,24H), 7,76-7,67 (m, 0,68H), 7,67-7,58 (m, 0,16H), 7,58-7,50 (m, 0,89H), 7,49-7,43 (m, 0,76H), 7,37-7,24 (m, 1,84H), 5,40-5,35 (m, 0,19H), 5,16-5,10 (m, 0,81H), 3,86-3,71 (m, 1,66H), 3,71-3,48 (m, 1,53H), 3,42-3,31 (m, 0,84H), 3,25 (s, 1,47H), 3,12-2,94 (m, 0,40H), 2,42-2,24 (m, 1,13H), 2,17-1,91 (m, 2,70H), 1,56-1,18  
10 (m, 3,87H), 0,90-0,80 (m, 2,79H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  159,7, 151,8, 141,9, 126,3, 125,8, 120,5, 111,6, 56,5, 53,3, 42,8, 33,5, 31,8, 25,7, 21,1, 14,5.

ES-MS: calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$  (345,17); encontrado (pos.): 346,8 [M+H]; encontrado (neg.): 344,6 [M-H].

#### 15 Exemplo 44

N-{(R)-2-[(S)-2-(5-Etanossulfonil-benzooxazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 5-Etanossulfonil-2-(S)-pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

20  $^1\text{H-RMN}$  (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  8,28 (s, 0,38H), 8,10 (s, 0,62H), 7,98-7,80 (m, 1,20H), 7,80-7,70 (m, 1,80H), 5,30-5,10 (m, 1H), 3,94-

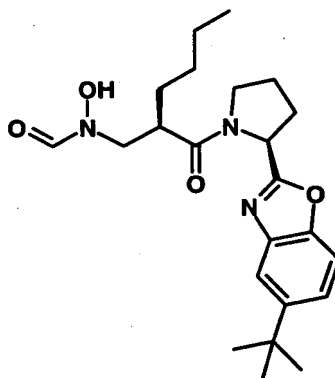
3,80 (m, 2,19H), 3,80-3,63 (m, 2,27H), 3,50-3,37 (m, 1,27H), 3,15-3,00 (m, 1,27H), 2,55-2,30 (m, 1,13H), 2,28-2,02 (m, 2,87H), 1,67-1,23 (m, 6H), 1,23-1,14 (m, 3H), 0,97-0,82 (m, 3H).

ES-MS: calc. para  $C_{21}H_{29}N_3O_6S$  (451,55); encontrado (pos.):

5 452,8 [M+H]; encontrado (neg.): 450,7 [M-H].

#### Exemplo 45

N-((R)-2-[(S)-2-(5-terc-Butil-benzooxazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil)-N-hidróxi-formamida



10 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 10 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 5-terc-Butil-2-(S)-pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

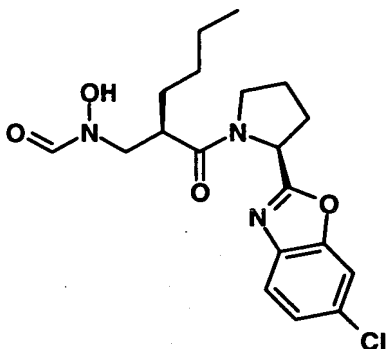
15  $^1H$ -RMN (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  8,28 (s, 0,27H), 7,83 (s, 0,79H), 7,62 (1H), 7,55-7,50 (m, 0,32H), 7,44 (s, 2,21H), 5,30-5,15 (m, 1,05H), 3,95-3,85 (m, 2,28H), 3,70-3,65 (m, 1,83H), 3,50-3,40 (m, 0,98H), 2,50-2,34 (m, 1,40H), 2,30-2,05 (m, 3,87H), 1,65-1,43 (m, 2,87H), 1,43-1,25 (m, 17,89H), 0,94-0,83 (m, 4,00H).

20  $^{13}C$ -RMN (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  175,01, 168,33, 164,01, 159,70, 149,84, 149,54, 141,85, 124,73, 124,06, 117,44, 116,85, 110,81, 110,81, 56,54, 53,37, 42,90, 35,77, 32,14, 31,81, 31,12, 30,07, 25,69, 23,88, 14,39.

ESI-MS: calc. para  $C_{23}H_{33}N_3O_4$  (415,25); encontrado (pos.): 416,4 [M+H]; encontrado (neg.): 414,6[M-H].

Exemplo 46

N-{(R)-2-[(S)-2-(6-Cloro-benzooxazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida

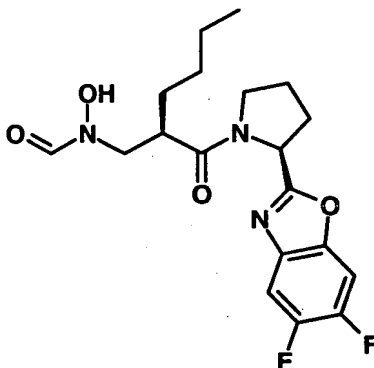


O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 5 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Pro-  
 cedimento Geral A) e 6-Cloro-2-(S)-pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (prepara-  
 ção é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Ge-  
 ral C.

1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 9,94 (s, 0,13H), 9,40-8,98 (am-  
 10 plo,0,49H), 8,26 (0,17H), 8,12 (s, 0,12H), 7,86-7,71 (m, 0,71H), 7,54-7,42 (m,  
 0,95H), 7,42-7,32 (m, 0,50H), 7,32-7,15 (m, 1,10H), 5,30-5,18 (m, 0,72H),  
 5,18-5,15 (d, J = 7,68, 0,25H), 3,94-3,53 (m, 3,31H), 3,39-3,23 (m, 0,64H),  
 3,21-3,10 (m, 0,52H), 3,00-2,82 (m, 0,29H), 2,55-1,94 (m, 3,88H), 1,94-1,05  
 (m, 7,67H), 0,90-0,65 (m, 3,14H).

15 13C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 175,68, 172,37, 167,17, 166,30,  
 161,75, 161,44, 156,89, 156,62, 150,74, 139,96, 130,71, 130,39, 126,30,  
 125,83, 125,17, 124,93, 121,02, 120,56, 120,44, 119,91, 111,89, 111,49,  
 111,26, 111,20, 55,57, 55,16, 54,80, 51,27, 47,69, 47,12, 46,45, 46,42,  
 44,04, 43,28, 41,01, 31,37, 30,68, 30,54, 30,01, 29,91, 29,26, 28,89, 28,80,  
 20 24,74, 22,80, 22,76, 22,72, 13,96, 13,85.

ESI-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O (393,14); encontrado (pos.):  
 394,8 [M+H].

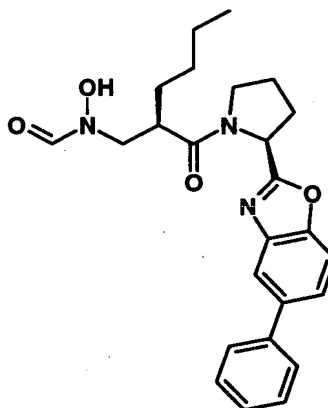
Exemplo 47N-{(R)-2-[(S)-2-(5,6-Difluor-benzooxazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida

O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 5 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Pro-  
 cedimento Geral A) e 5,6-Difluor-2-(S)-pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (prepa-  
 ração é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento  
 Geral B.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 10,15-9,53 (amplo,0,46H), 9,15  
 10 (amplo,0,10H), 8,33 (s, 0,12H), 8,18 (s, 0,06H), 7,75 (s, 0,97H), 7,64-7,53  
 (m, 0,08H), 7,53-7,38 (m, 0,90H), 7,38-7,25 (m, 0,76H), 5,38-5,30 (m,  
 0,80H), 5,30-5,22 (m, 0,15H), 3,97-3,62 (m, 3,21H), 3,48-3,32 (m, 0,77H),  
 3,32-3,19 (m, 0,23H), 2,62-2,30(m, 1,28H), 2,29-1,98 (m, 3,01H), 1,93-1,80  
 15 (amplo,0,1H), 1,70-1,52 (m, 1,20H), 1,54-1,27 (m, 4,95H), 0,97-0,83 (t, J =  
 6,8Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 172,42, 168,32, 168,29, 161,55,  
 157,38, 156,94, 149,92, 149,77, 147,47, 147,42, 147,31, 147,27, 145,58,  
 145,57, 145,46, 145,45, 136,67, 136,56, 107,56, 107,46, 107,35, 99,88,  
 99,79, 99,65, 99,56, 55,27, 55,09, 54,77, 51,61, 47,63, 47,35, 47,06, 46,42,  
 20 43,10, 40,90, 30,71, 30,63, 30,54, 30,00, 29,96, 29,14, 29,85, 29,14, 28,85,  
 28,74, 24,68, 22,78, 22,74, 22,70, 22,67, 13,92, 13,80.

ESI-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (395,17); encontrado (pos.):  
 396,5 [M+H]. encontrado (neg.): 394,8[M-H].

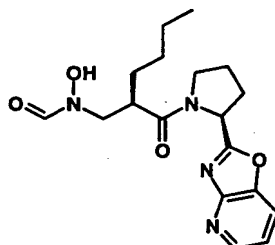
Exemplo 48N-Hidróxi-N-[(R)-2-[(S)-2-(5-fenil-benzooxazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-formamida

O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 5 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Pro-  
 cedimento Geral A) e 5-Fenil-2-(S)-pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (prepara-  
 ção é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Ge-  
 ral B.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 8,33 (s, 0,18H), 8,21 (s, 0,26H),  
 10 8,04 (s, 0,14H), 7,85-7,78 (m, 1,22H), 7,65-7,30 (m, 6,53H), 5,32-5,22 (m,  
 0,53H), 5,26 (d, J = 7,5, 0,47H), 4,00-3,65 (m, 3,38H), 3,48-3,34 (m, 0,52H),  
 3,27-3,18 (m, 0,35H), 3,06-2,92 (m, 0,37H), 2,64-2,01 (m, 4,26H), 2,00-1,20  
 (m, 8,38H), 0,94-0,82 (m, 2,89).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 172,3, 167,1, 161,8, 161,3,  
 15 156,1, 150,1, 141,6, 139,8, 138,3, 129,0, 128,9, 128,8, 127,7, 127,5, 127,2,  
 125,9, 124,7, 124,5, 118,6, 118,5, 117,7, 111,2, 110,6, 55,7, 54,9, 50,8, 48,0,  
 47,2, 46,4, 44,1, 41,2, 32,2, 31,5, 30,8, 30,6, 30,1, 29,9, 29,3, 28,9, 28,9,  
 24,8, 22,8, 22,3.

ES-MS: calc. para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (435,22); encontrado (pos.):  
 20 436,7 [M+H]; encontrado (neg.): 434,5,

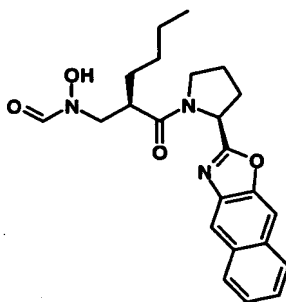
Exemplo 49N-Hidróxi-N-[(R)-2-((S)-2-oxazol[4,5-b]piridin-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-hexil]-formamida

O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 5 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-oxazol[4,5-b]piridina F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 8,61-8,48 (m, 0,83H), 8,35 (d, J =  
 10 13,0, 0,24H), 7,90-7,71 (m, 1,01H), 7,40-7,27 (m, 0,43H), 4,97-4,71 (m, 1H), 4,12-3,55 (m, 3,15H), 3,51-3,40 (m, 0,61H), 3,25-3,10 (m, 0,23H), 2,62-1,98 (m, 3,86H), 1,20-1,94 (m, 14,19H), 0,94-0,82 (m, 2,40).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 173,8, 172,5, 169,9, 169,8,  
 163,5, 161,4, 156,2, 147,1, 146,6, 146,4, 120,6, 120,2, 119,9, 118,8, 118,4,  
 15 118,3, 55,4, 55,0, 54,8, 52,3, 50,7, 47,5, 47,1, 42,6, 41,1, 30,7, 30,6, 30,3, 29,9, 29,7, 29,6, 29,0, 28,9, 24,7, 24,4, 22,8, 22,7.

ES-MS: calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (360,18); encontrado (pos.): 361,2 [M+H]; encontrado (neg.): 359,2,

Exemplo 5020 N-Hidróxi-N-[(R)-2-((S)-2-nafto[2,3-d]oxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-hexil]-formamida

O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-

[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-nafto[2,3-d]oxazol F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

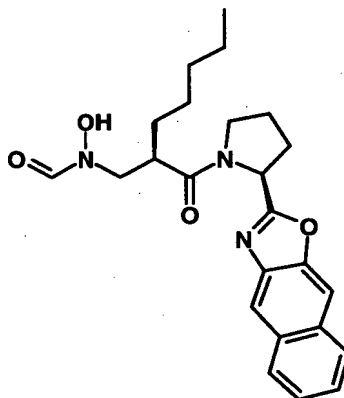
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,54-8,46 (m, 0,19H), 8,32-8,23 (m, 0,36H), 8,10-7,91 (m, 4,57H), 7,85 (s, 0,82H), 7,79 (s, 0,17H), 7,54-7,42 (m, 1,85H), 7,14 (s, 0,21H), 5,31-5,22 (m, 1,0H), 3,98-3,85 (m, 2,01H), 3,85-3,61 (m, 2,56H), 3,52-3,41 (m, 1,07H), 2,56-2,39 (m, 1,36H), 2,31-2,00 (m, 4,29H), 1,68-1,27 (m, 8,63H), 1,00-0,82 (m, 4,27H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  175,1, 170,5, 164,0, 159,7, 150,7, 141,9, 133,1, 132,9, 129,5, 129,0, 126,7, 126,0, 117,8, 107,5, 56,7, 53,4, 42,9, 31,7, 31,1, 30,1, 25,8, 23,9, 14,4, 14,2.

ES-MS: calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (409,20); encontrado (pos.): 411,0 [M+H]; encontrado (neg.): 408,6 [M-H].

#### Exemplo 51

15 N-Hidróxi-N-[(R)-2-((S)-2-nafto[2,3-d]oxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-heptil]-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-nafto[2,3-d]oxazol F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,40 (s, 0,34H), 8,28 (s, 0,66H), 8,08-7,92 (m, 3,24H), 7,92-7,87 (m, 0,61H), 7,53-7,40 (m, 1,60H), 7,28-7,18 (m, 0,56H), 5,48 (s, 0,45H), 5,30-5,20 (m, 0,55H), 3,97-3,83 (m, 1,80H), 3,82-3,65 (m, 2,20H), 3,52-3,40 (m, 1,02H), 2,55-2,35 (m, 1H), 2,35-

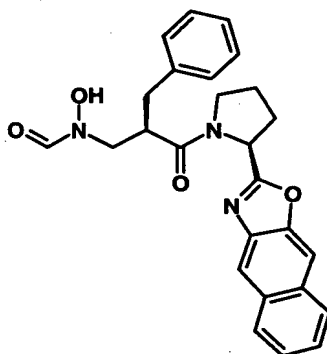
2,07 (m, 3H), 1,68-1,17 (m, 8H), 0,97-0,75 (m, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,1, 170,5, 159,7, 150,7, 141,9, 133,1, 132,9, 129,5, 129,0, 126,7, 126,0, 117,9, 107,5, 56,7, 53,4, 42,9, 33,0, 31,7, 31,4, 27,5, 25,8, 23,6, 23,4, 14,4.

5 ES-MS: calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (423,52); encontrado (pos.): 425,0 [M+H]; encontrado (neg.): 422,6 [M-H], 536,6 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

### Exemplo 52

N-[(R)-2-Benzil-3-((S)-2-nafto[2,3-d]oxazol-2-il-pirrolidino-1-il)-3-oxo-propil]-N-hidróxi-formamida



10 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-fenil-propiónico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-nafto[2,3-d]oxazol F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

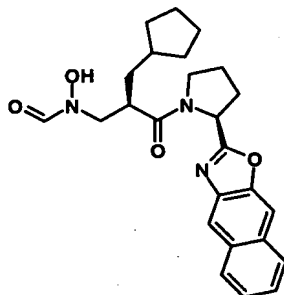
15 <sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,55 (s, 0,34H), 8,20-8,05 (m, 0,66H), 8,05-7,90 (m, 1,52H), 7,90-7,78 (m, 1,60H), 7,70-7,62 (m, 0,71H), 7,62-7,55 (m, 0,73H), 7,55-7,40 (m, 1,03H), 7,40-7,10 (m, 5,04H), 7,06-6,95 (m, 0,37H), 5,48 (s, 0,71H), 5,27-5,15 (m, 0,29H), 3,32-3,17 (m, 5H), 2,20-1,75 (m, 6H).

20 <sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 150,2, 139,5, 133,4, 132,9, 130,9, 130,2, 129,9, 129,6, 129,1, 128,8, 128,4, 127,8, 126,7, 126,0, 125,6, 124,9, 117,9, 111,8, 107,8, 105,6, 56,5, 54,8, 53,1, 47,4, 45,1, 37,9, 31,5, 25,6.

25 ES-MS: calc. para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (443,51); encontrado (pos.): 444,8 [M+H]; encontrado (neg.): 442,6 [M-H], 556,6 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

Exemplo 53

N-[(R)-2-Ciclopentilmetil-3-((S)-2-nafto[2,3-d]oxazol-2-il-pirrolidino-1-il)-3-oxo-propil]-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 5 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-nafto[2,3-d]oxazol F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

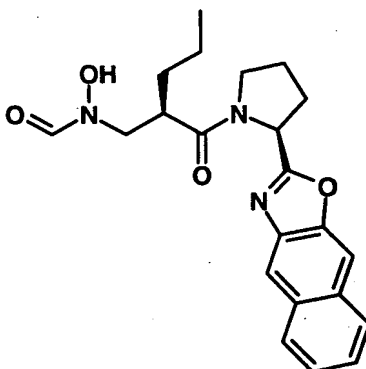
<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,54-8,49 (m, 0,15H), 8,31-  
 10 8,25 (m, 0,24H), 8,21-8,13 (m, 0,12H), 8,10-8,03 (m, 0,83H), 8,01-7,91 (m, 2,27H), 7,84 (s, 0,59H), 7,79-7,75 (m, 0,07H), 7,74-7,70 (m, 0,06H), 7,67-7,63 (m, 0,17H), 7,60-7,54 (m, 0,18H), 7,54-7,43 (m, 1,60H), 7,34-7,20 (m, 0,38H), 7,17-7,11 (m, 0,17H), 5,47-5,44 (m, 0,30H), 5,32-5,24 (m, 0,70H), 4,00-3,87 (m, 1,42H), 3,82-3,62 (m, 1,65H), 3,52-3,41 (m, 0,77H), 3,41-3,31  
 15 (m, 1,16H), 2,55-2,37 (m, 0,94H), 2,34-2,04 (m, 3,06H), 1,98-1,48 (m, 7,91H), 1,46-1,32 (m, 1,03H), 1,26-1,00 (m, 2,06H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,5, 175,2, 170,5, 159,7,  
 150,7, 144,7, 141,9, 133,1, 132,9,129,5,129,0, 126,7, 125,9, 117,9, 107,5,  
 56,7, 54,8, 53,8, 42,5, 38,8, 37,9, 37,9, 37,5, 34,2, 33,7, 31,7, 26,3, 26,2,  
 20 25,8.

ES-MS: calc. para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (435,22); encontrado (pos.): 437,0 [M+H]; encontrado (neg.): 434,5 [M-H].

Exemplo 54

N-Hidróxi-N-[(R)-2-((S)-2-nafto[2,3-d]oxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-pentil]-  
 25 formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-pentanóico A-7 (preparação é descrita no  
 Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-nafto[2,3-d]oxazol F-5 (prepara-  
 5 ção é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Ge-  
 ral B.

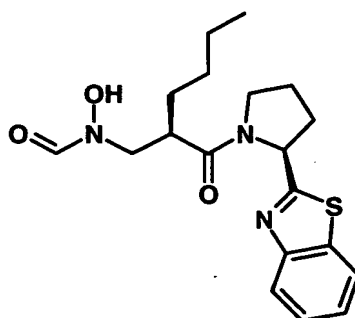
<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,54-8,46 (m, 0,19H), 8,30-  
 8,25 (m, 0,31H), 8,22-8,16 (m, 0,18H), 8,12-7,91 (m, 4,49H), 7,84 (s, 0,80H),  
 7,69-7,62 (m, 0,22H), 7,62-7,53 (m, 0,22H), 7,53-7,44 (m, 2,33H), 7,32-7,20  
 10 (m, 0,51H), 7,14 (s, 0,21H), 5,30-5,22 (m, 1,0H), 4,00-3,83 (m, 1,99H), 3,83-  
 3,62 (m, 2,52H), 3,54-3,49 (m, 1,08H), 2,56-2,38 (m, 1,38H), 2,31-2,00 (m,  
 4,32H), 1,69-1,32 (m, 5,62H), 1,01-0,91 (m, 4,14H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,1, 170,5, 159,7, 150,7,  
 141,9, 133,1, 132,9, 129,5, 129,0, 126,7, 126,0, 117,8, 107,5, 56,7, 54,8,  
 53,4, 42,8, 33,8, 33,5, 31,8, 25,8, 21,1, 14,5.

15 ES-MS: calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (395,18); encontrado (pos.):  
 396,7 [M+H]; encontrado (neg.): 394,7 [M-H].

#### Exemplo 55

N-[(R)-2-((S)-2-Benzotiazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-hexil]-N-hidróxi-  
formamida



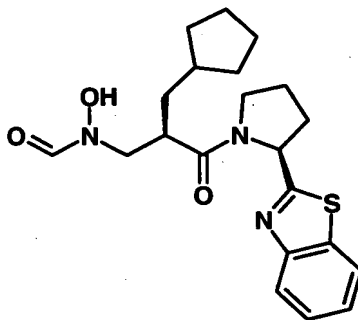
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-benzotiazol K-4 (preparação é descrita no Procedimento Geral K) de acordo com o Procedimento Geral C.

5 1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,28 (s, 0,24H), 8,04-7,96 (m, 0,29), 7,96-7,80 (m, 2,30H), 7,76 (s, 0,11H), 7,44-7,24 (m, 0,96H), 5,76-5,64 (m, 0,03), 5,64-5,50 (m, 0,11H), 5,50-5,34 (m, 0,86H), 4,10-3,94 (m, 0,09H), 3,94-3,70 (m, 3,32H), 3,70-3,54 (m, 0,33H), 3,54-3,34 (m, 0,80H), 3,20-3,08 (m, 0,31H), 3,08-2,97 (m, 0,07), 2,97-2,80 (m, 0,06H), 2,60-2,46 (m, 0,16H),  
10 2,46-2,30 (m, 1,06H), 2,30-1,90 (m, 3,42H), 1,76-1,57 (m, 0,98H), 1,57-1,14 (m, 5,97H), 1,0-0,82 (m, 3,27H).

ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (375,49); encontrado (pos.): 376,4 [M+H].

#### Exemplo 56

15 N-[(R)-3-((S)-2-Benzotiazol-2-il-pirrolidino-1-il)-2-ciclopentilmetil-3-oxo-propil]-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-benzotiazol K-4 (preparação é descrita no Procedimento Geral K) de acordo com o Procedimento Geral C.

20 1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,53 (s, 0,02H), 8,28 (s, 0,25H), 8,02-7,82 (m, 2,40H), 7,75 (s, 0,07H), 7,56-7,34 (m, 1,88H), 5,59-5,53 (m, 0,17H), 5,49-5,42 (m, 0,83H), 3,95-3,81 (m, 1,80H), 3,81-3,58 (m, 1,57H), 3,52-3,40 (m, 0,76H), 3,20-3,10 (m, 0,29H), 3,07-2,84 (m, 0,25H),  
25 2,67 (s, 0,02H), 2,60-2,47 (m, 0,17H), 2,47-2,32 (m, 0,97H), 2,30-1,98

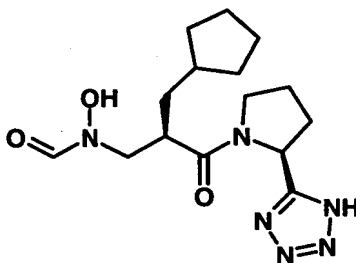
(3,05H), 1,98-1,45 (m, 8,26H), 1,45-1,01 (m, 3,53H), 0,92-0,80 (m, 0,02H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,7, 175,6, 164,0, 159,6, 154,2, 135,8, 127,7, 127,4, 126,4, 123,8, 123,5, 122,9, 60,9, 60,8, 42,4, 38,8, 37,6, 34,2, 33,6, 33,5, 33,3, 16,3, 26,1, 25,4.

5 ES-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (401,18); encontrado (pos.): 402,8 [M+H]; encontrado (neg.): 400,4 [M-H].

#### Exemplo 57

N-{(R)-2-Ciclopentilmetil-3-oxo-3-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-pirrolidino-1-il]-propil}-N-hidróxi-formamida



10 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-5-Pirrolidin-2-il-1H-tetrazol H-2 (preparação é descrita no Procedimento Geral H) de acordo com o Procedimento Geral B.

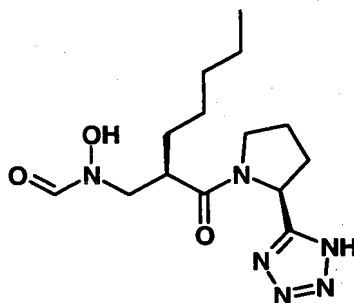
15 <sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,27 (s, 0,28H), 8,04-7,98 (m, 0,11H), 7,82 (s, 0,62H), 7,77 (s, 0,09H), 5,42-5,30 (m, 1,0H), 3,92-3,75 (m, 2,06H), 3,75-3,66 (m, 1,13H), 3,66-3,52 (m, 0,87H), 3,50-3,32 (m, 0,88H), 3,14-2,98 (m, 0,41H), 2,52-2,18 (m, 2,28H), 2,18-1,92 (m, 2,35H), 1,92-1,73 (m, 1,45H), 1,73-1,43 (m, 7,90H), 1,41-1,25 (m, 1,29H), 1,23-0,85 (m, 2,57H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 174,1, 173,7, 163,6, 159,3, 158,3, 157,3, 138,5, 51,8, 50,4, 46,9, 45,8, 41,6, 40,3, 30,6, 24,7, 24,3, 23,5, 23,0.

25 ES-MS: calc. para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (336,19); encontrado (pos.): 337,6 [M+H]; encontrado (neg.): 335,4 [M-H].

#### Exemplo 58

N-Hidróxi-N-{(R)-2-[(S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptil}-

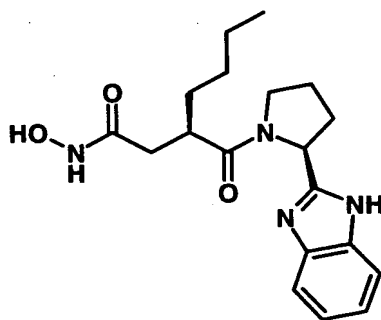
formamida

O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Pro-  
 cedimento Geral A) e (S)-5-Pirrolidin-2-il-1H-tetrazol H-2 (preparação é des-  
 crita no Procedimento Geral H) de acordo com o Procedimento Geral B.

5 <sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,27 (s, 0,33H), 7,83 (s, 0,67H), 5,46 (s, 0,34H), 5,38-5,25 (m, 0,66H), 3,88-3,75 (m, 1,92H), 3,75-3,65 (m, 1,08H), 3,58-3,35 (m, 0,86H), 3,25-3,14 (m, 0,73H), 3,10-2,98 (m, 0,42H), 2,40-2,18 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,65-1,09 (m, 8H), 0,92-0,73  
 10 (m, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,0, 165,0, 163,0, 160,7, 158,8, 53,3, 47,1, 43,5, 42,2, 33,0, 32,0, 31,2, 27,5, 25,7, 23,4, 22,2, 14,9, 13,7.

ES-MS: calc. para C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (324,39); encontrado (pos.):  
 15 325,8 [M+H]; encontrado (neg.): 323,6 [M-H], 437,7 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

Exemplo 59Hidroxiamida do ácido (R)-3-[(S)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico

O composto do título é preparado a partir de terc-Butil éster do  
 20 ácido (R)-2-butyl-succínico D-1 e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5

(preparação é descrita no Procedimento Geral E) de acordo com o Procedimento Geral D.

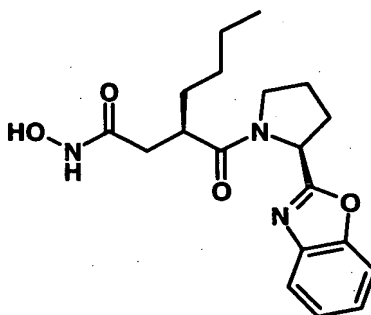
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  7,50-7,40 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 2H), 5,50 (s, 0,11H), 5,28-5,15 (m, 0,89H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,18-3,02 (m, 1H), 2,40-2,00 (m, 6H), 1,50-1,10 (m, 6H), 0,95-0,74 (m, 3H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  176,7, 171,1, 157,3, 124,3, 122,7, 116,5, 114,9, 57,5, 56,0, 36,0, 32,5, 23,8, 14,9, 13,7.

ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (358,44); encontrado (pos.): 359,8 [M+H]; encontrado (neg.): 357,2 [M-H], 471,5 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

#### 10 Exemplo 60

Hidroxiamida do ácido (R)-3-((S)-2-benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-heptanóico



O composto do título é preparado a partir de terc-Butil éster do ácido (R)-2-butílic-succínico D-1 e (S)-2-Pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral D.

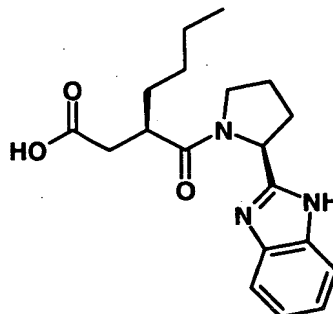
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  7,68-7,57 (m, 1,03H), 7,57-7,45 (m, 0,90H), 7,42-7,27 (m, 2,07H), 5,55 (s, 0,84H), 5,30-5,16 (m, 1,16H), 4,05-3,80 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,50-2,05 (m, 6H), 1,65-1,20 (m, 6H), 1,00-0,80 (m, 3H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): 176,5, 170,9, 168,4, 151,8, 141,9, 126,3, 125,7, 120,4, 111,6, 56,4, 54,8, 41,1, 36,3, 33,6, 31,9, 30,1, 25,7, 23,9, 14,4.

ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (359,43); encontrado (pos.) 360,8 [M+H]; encontrado (neg.): 358,6 [M-H], 472,3 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

#### Exemplo 61

Ácido (R)-3-[(S)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico



O composto do título é preparado a partir de terc-Butil éster do ácido (R)-2-butyl-succínico D-1 (conforme descrito em D) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E) de acordo com o Procedimento Geral D.

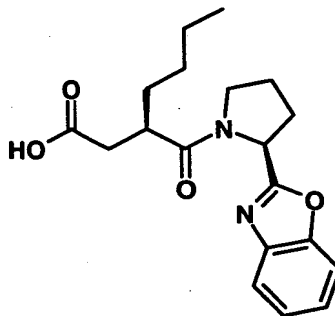
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  7,80-7,65 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 2H), 5,30-5,18 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,35-2,14 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,45-1,15 (m, 6H), 0,96-0,77 (m, 3H).

10 13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  177,3, 176,1, 157,3, 139,1, 124,6, 124,5, 124,3, 122,8, 116,5, 114,7, 57,4, 55,9, 41,6, 40,2, 37,2, 33,1, 32,4, 30,1, 25,9, 24,6, 23,8, 14,9, 13,6.

ES-MS: Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (343,43); encontrado (pos.): 344,7 [M+H]; encontrado (neg.): 342,6 [M-H], 456,6 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

15 Exemplo 62

Ácido (R)-3-((S)-2-benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-heptanóico



O composto do título é preparado a partir de terc-Butil éster do ácido (R)-2-Butil-succínico D-1 (conforme descrito em D) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-benzooxazol F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral D.

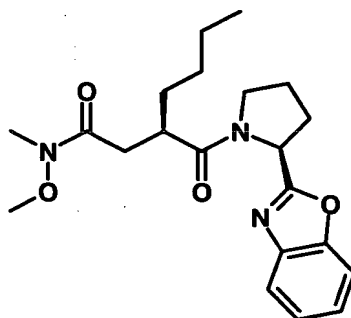
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  7,72-7,58 (m, 1,02H), 7,58-7,45 (m, 0,91H), 7,40-7,20 (m, 2,07H), 5,47 (s, 0,09H), 5,40-5,35 (d, 0,09H), 5,28-5,15 (m, 0,82H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,18-3,00 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 0,91H), 2,50-2,30 (m, 2,07H), 2,30-2,00 (m, 3,02H), 1,68-1,19 (m, 6H), 0,95-0,80 (m, 3H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  177,0, 175,9, 168,5, 151,8, 142,0, 126,3, 125,7, 120,5, 111,6, 55,4, 40,8, 37,5, 33,5, 31,9, 30,0, 25,8, 23,9, 14,4.

ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (344,41); encontrado (pos.): 345,9 [M+H]; encontrado (neg.): 343,6 [M-H], 457,4 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

### Exemplo 63

#### Metóxi-metil-amida do ácido (R)-3-((S)-2-benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-heptanóico



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-3-((S)-2-benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-heptanóico (preparação é descrita no exemplo 61) e O,N-Dimetil-hidroxilamina comercialmente disponível através de tratamento com EDC/HOBt em DMF.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  7,60-7,52 (m, 1,02H), 7,52-7,40 (m, 0,89H), 7,37-7,20 (m, 2,09H), 5,48 (s, 0,33H), 5,25-5,10 (m, 0,67H), 4,05-3,92 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,75-3,58 (m, 3H), 3,20-3,00 (m, 4H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,30-2,00 (m, 3H), 1,68-1,54 (m, 0,98H), 1,54-1,20 (m, 5,02H), 1,00-0,80 (m, 3H).

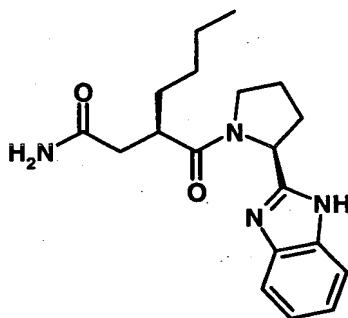
13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  177,3, 168,5, 151,8, 142,0, 126,3, 125,7, 120,4, 111,6, 61,7, 56,4, 40,4, 35,9, 33,6, 31,9, 30,1, 25,8, 23,9, 14,4.

ES-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (387,48); encontrado (pos.):

388,9 [M+H].

Exemplo 64

Amida do ácido (R)-3-[(S)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico



5 O composto do título é preparado através de tratamento do Ácido (R)-3-[(S)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico (preparação é descrita no exemplo 60) com amônia em metanol.

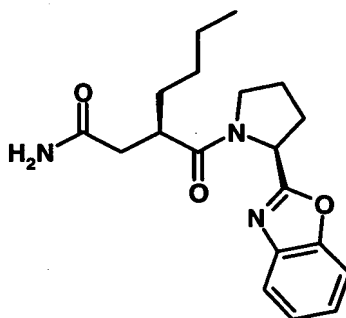
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  7,67-7,50 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 2H), 5,50-5,40 (m, 0,21H), 5,27-5,15 (m, 0,79H), 4,03-3,95 (m, 1,02H),  
10 3,95-3,78 (m, 1,06H), 3,68-3,57 (m, 0,44H), 3,15-3,00 (m, 1,12H), 3,00-2,85 (m, 0,28H), 2,65-2,06 (m, 7,37H), 1,48-1,10 (m, 6H), 0,92-0,75 (m, 3H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  176,9, 163,7, 156,8, 150,5, 135,7, 126,4, 124,8, 116,1, 114,5, 56,8, 55,4, 41,7, 38,3, 33,0, 32,5, 31,5, 30,0, 14,9.

15 ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (342,44); encontrado (pos.): 343,9 [M+H]; encontrado (neg.): 341,4 [M-H], 455,5 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

Exemplo 65

Amida do ácido (R)-3-[(S)-2-benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico



20

O composto do título é preparado através de tratamento do Áci-

do (R)-3-((S)-2-benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-heptanóico (preparação é descrita no exemplo 61) com amônia em metanol.

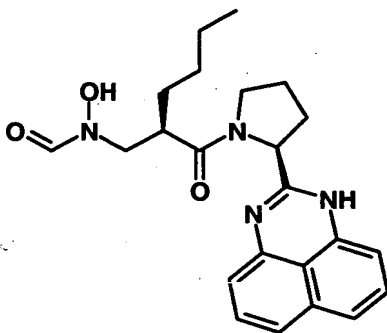
1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 7,65-7,55 (m, 1,05H), 7,55-7,45 (m, 0,91H), 7,40-7,24 (m, 2,03H), 5,30-5,12 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 1,10H), 3,90-3,80 (m, 1,19H), 3,20-3,03 (m, 1,22H), 2,62-2,48 (m, 1,21H), 2,48-2,25 (m, 2,55H), 2,25-2,02 (m, 3,74H), 1,60-1,18 (m, 6H), 0,95-0,75 (m, 3H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 176,8, 168,5, 142,0, 127,1, 126,6, 126,5, 125,4, 124,9, 121,3, 119,7, 112,4, 110,8, 57,2, 55,7, 41,7, 40,4, 38,7, 33,5, 31,9, 25,8, 23,9, 15,0, 13,8,

ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (343,43); encontrado (pos.): 344,8 [M+H].

#### Exemplo 66

N-Hidróxi-N-((R)-2-((S)-2-(1H-pirimidin-2-il)-pirrolidino-1-carbonil)-hexil)-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-pirimidina L-3 (preparação é descrita no Procedimento Geral L) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,53 (s, 0,24H), 8,27 (s, 0,20H), 7,87 (s, 0,13H), 7,82 (s, 0,57H), 7,15-6,96 (m, 4,71H), 6,43 (s amplo, 2,31H), 4,49-4,38 (m, 0,99H), 3,90-3,80 (t, J=13,4, 8,1, 1,51H), 3,80-3,65 (m, 1,56H), 3,49-3,40 (m, 0,94H), 2,36-1,90 (m, 4,65H), 1,71-1,23 (m, 5,86H), 0,95-0,84 (m, 2,84H).

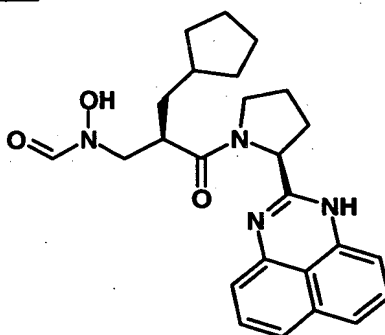
13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,0, 160,6, 159,9, 159,7, 158,7, 140,0, 137,0, 130,0, 128,4, 123,5, 120,9, 62,1, 60,6, 43,6, 42,3, 31,5,

30,2, 24,0, 22,7, 14,9, 13,7.

ES-MS: calc. para  $C_{23}H_{28}N_4O_3$  (408,22); encontrado (pos.): 409,9 [M+H]; encontrado (neg.): 407,5 [M-H], 521,5 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

#### Exemplo 67

- 5 N-{(R)-2-Ciclopentilmetil-3-oxo-3-[(S)-2-(1H-pirimidin-2-il)-pirrolidin-1-il]-propil}-N-hidróxi-formamida



- O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[[benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-pirimidina L-3 (preparação é descrita no Procedimento Geral L) de acordo com o Procedimento Geral B.

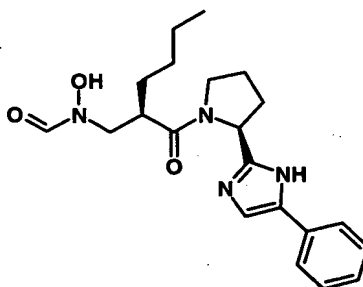
- 1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,27 (s, 0,19H), 8,21 (s, 0,27H), 7,87 (s, 0,11H), 7,82 (s, 0,60H), 7,17-6,97 (m, 3,88H), 6,53 (d, J=7,1, 0,48H), 6,45-6,38 (m, 1,48H), 4,66-4,57 (m, 0,22H), 4,47-4,39 (m, 0,78H), 4,02-3,95 (m, 0,16H), 3,92-3,55 (m, 3,22H), 3,51-3,40 (m, 0,78H), 3,17-3,08 (m, 0,31H), 2,34-1,86 (m, 5,64H), 1,84-1,45 (m, 6,68H), 1,43-1,28 (m, 0,87H), 1,25-1,02 (m, 2,05H).

- 13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  175,1, 160,6, 159,8, 158,6, 142,0, 137,0, 130,0, 128,4, 123,4, 121,0, 119,4, 109,6, 108,2, 61,9, 60,4, 43,1, 41,8, 39,3, 38,0, 34,4, 31,4, 27,6, 26,3, 25,8, 25,0.

ES-MS: calc. para  $C_{25}H_{30}N_4O_3$  (434,23); encontrado (pos.): 436,0 [M+H]; encontrado (neg.): 433,1 [M-H], 547,6 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

#### Exemplo 68

- 25 N-Hidróxi-N-{(R)-2-[(S)-2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 5-Fenil-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-imidazol G-2 (preparação é descrita no Procedimento Geral G) de acordo com o Procedimento

#### 5 Geral B.

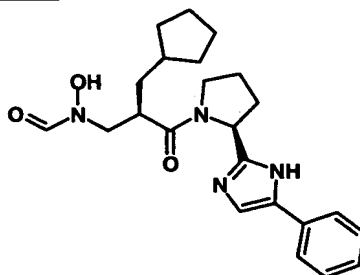
<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,28 (s, 0,16H), 7,84 (s, 0,42H), 7,78 (s, 0,21H), 7,63 (d, J=7,4, 2,08H), 7,40-7,29 (m, 2,45H), 7,29-7,18 (m, 1,67H), 5,30-5,24 (m, 0,41H), 5,15-5,08 (m, 0,59H), 3,93-3,78 (m, 1,35H), 3,78-3,65 (m, 1,32H), 3,65-3,53 (m, 0,70H), 3,48-3,35 (m, 0,75H),  
 10 3,25-3,14 (m, 0,50H), 3,14-3,02 (m, 0,27H), 2,93-2,82 (m, 0,22H), 2,67-2,57 (m, 0,24H), 2,45-2,32 (m, 0,47H), 2,32-2,10 (m, 2,26H), 2,10-1,93 (m, 0,45H), 1,93-1,80 (m, 0,45H), 1,66-1,17 (m, 6,47H), 0,96-0,87 (m, 1,36H), 0,87-0,79 (m, 1,82H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 160,7, 158,8, 130,5, 128,9,  
 15 126,7, 125,1, 55,5, 50,4, 47,3, 43,8, 32,6, 30,9, 30,2, 14,8, 13,6, 13,0.

ES-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (384,22); encontrado (pos.): 385,6 [M+H]; encontrado (neg.): 383,2 [M-H], 497,3 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

#### Exemplo 69

20 N-((R)-2-Ciclopentilmetil-3-oxo-3-((S)-2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-pirrolidino-1-il)-propil)-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7 (preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e 5-Fenil-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-imidazol  
 G-2 (preparação é descrita no Procedimento Geral G) de acordo com o Pro-  
 cedimento Geral B.

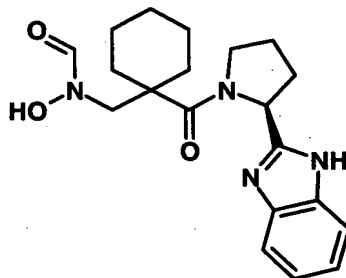
5  
 1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,27 (s, 0,16H), 8,22 (s,  
 0,30H), 7,83 (s, 0,39H), 7,77 (s, 0,15H), 7,74-7,60 (m, 2,17H), 7,47 (s,  
 0,04H), 7,39-7,28 (m, 2,92H), 7,28-7,20 (m, 0,95H), 5,30-5,25 (m, 0,35H),  
 5,19-5,08 (m, 0,65H), 3,95-3,79 (m, 1,45H), 3,79-3,67 (m, 0,95H), 3,67-3,51  
 10 (m, 0,74H), 3,50-3,39 (m, 0,67H), 3,16-3,06 (m, 0,22H), 2,91-2,82 (m,  
 0,16H), 2,67-2,56 (m, 0,20H), 2,49-2,10 (m, 2,77H), 2,00-1,95 (m, 1,14H),  
 1,94-1,30 (m, 9,73H), 1,24-0,96 (m, 2,12H).

13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  175,2, 167,3, 165,3, 164,9,  
 164,6, 162,6, 160,6, 158,6, 150,9, 137,8, 133,4, 130,6, 130,5, 128,9, 125,4,  
 15 125,1, 118,5, 116,6, 56,8, 55,3, 43,1, 41,8, 39,4, 32,1, 27,4, 26,1, 24,9.

ES-MS: calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (410,23); encontrado (pos.):  
 412,0 [M+H]; encontrado (neg.): 409,6 [M-H], 523,8 [M+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>].

#### Exemplo 70

20 N-{1-[(S)-2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-cicloexilmetil}-N-  
hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido 1-[(benzilóxi-  
 formil-amino)-metil]-cicloexanocarboxílico M-5 (preparação é descrita no  
 Procedimento Geral M) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (prepa-  
 ração é descrita no Procedimento Geral E) de acordo com o Procedimento  
 25 Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,39 (s, 0,62H), 7,92 (s,  
 0,40H), 7,48 (s amplo, 1,80H), 7,22-7,14 (m, 2,24H), 5,31 (s amplo, 1,0H),

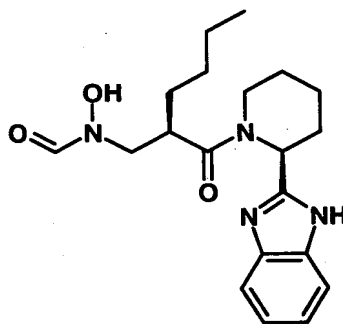
4,28-4,14 (m, 1,11H), 4,07-3,97 (m, 0,68H), 3,90-3,70 (m, 2,76H), 2,37-1,95 (m, 7,10H), 1,67-1,23 (m, 9,58H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 174,9, 168,1, 164,9, 157,8, 124,3, 122,7, 60,1, 58,6, 36,0, 32,3, 31,3, 28,1, 26,8, 25,2, 23,9, 22,8, 5,2.

5 ES-MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (370,20); encontrado (pos.): 371,9 [M+H]; encontrado (neg.): 369,2 [M-H].

### Exemplo 71

N-{(R)-2-[(S)-2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-piperidino-1-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida



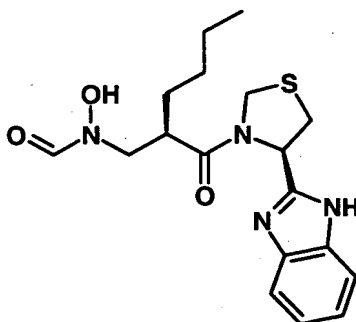
10 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 5 (S)-2-Piperidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E) de acordo com o Procedimento Geral B.

15 <sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,1-8,0 (m, 0,42H), 7,98-7,84 (m, 0,53H), 7,6-7,44 (bs, 1,83H), 7,30-7,10 (m, 2,20H), 6,1-6,01 (d, J = 3,76, 0,46H), 5,80-5,72 (d, J = 4,64, 0,24H), 5,72-5,62 (d, J = 3,64, 0,29H), 4,75-4,55 (m, 0,70H), 7,34-7,25 (m, 1,93H), 5,39 (d, J = 7,8, 0,29H), 5,25-5,05 (m, 0,71H), 3,70-3,40 (m, 1,30H), 3,40-3,30 (m, 1,30H), 3,23-3,03 (m, 0,84H),  
20 2,75-2,60 (m, 0,89H), 2,60-2,30 (m, 0,78H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,80-1,44 (m, 6,36H), 1,44-1,25 (m, 5,84H), 1,00-0,8 (m, 3,39H).

ES-MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (372,47); encontrado (pos.): 373,9 [M+H].

### Exemplo 72

25 N-{(R)-2-[(R)-4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-tiazolidino-3-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida



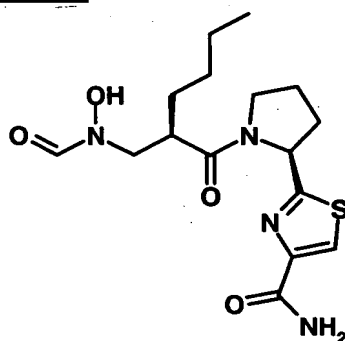
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Pro-  
 cedimento Geral A) e (R)-2-Tiazolidin-4-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação  
 é descrita no Procedimento Geral E) de acordo com o Procedimento Geral  
 5 B.

<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,52(s, 0,07H), 8,21(m,  
 0,23H), 7,9-7,8(m, 0,88H), (s, 1,8H), (m, 2,2H), 5,89 (m, 0,72H), 5,66 (m,  
 0,55H), (m, H), (dd, J=0,04, 0,38H), 3,84-3,7 (m, 1,2H), 3,67-3,45 (m, 3,2H),  
 3,14-3,1(m, 0,49H), 1,79-1,25 (m, 8H), 0,97-0,75 (m, 3,6H).

10 ES-MS: calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (376,5); encontrado (pos.):  
 377,1 [M+H].

#### Exemplo 73

Amida do ácido 2-((S)-1-((R)-2-[(formil-hidróxi-amino)-metil]-hexanoil)-  
pirrolidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico



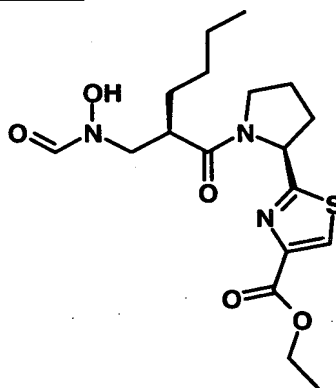
15 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Pro-  
 cedimento Geral A) e Amida do ácido (S)-2-pirrolidin-2-il-tiazol-4-carboxílico  
 J-4 (preparação é descrita no Procedimento Geral J) de acordo com o Pro-  
 cedimento Geral C.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,30-8,15 (m, 0,40H), 8,15-8,0 (m, 0,80H), 7,90-7,75 (m, 0,52H), 7,73 (s, 0,08H), 5,70-5,60 (m, 0,06H), 5,60-5,46 (m, 0,17H), 5,46-5,25 (m, 0,78H), 4,0-3,90 (m, 0,18H), 3,90-3,52 (m, 3,10H), 3,52-3,30 (m, 0,69H), 3,20-3,00 (m, 0,38H), 2,60-2,40 (m, 0,16H), 2,40-2,20 (m, 1,68H), 2,20-1,90 (m, 2,14H), 1,76-1,40 (m, 2,32H), 1,40-1,15 (m, 4,25H), 1,0-0,80 (m, 3H).

ES-MS: calc. para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (368,46); encontrado (pos.): 369,20 [M+H].

#### Exemplo 74

10 Etil éster do ácido 2-((S)-1-((R)-2-[(formil-hidróxi-amino)-metil]-hexanoil)-pirrolidin-2-il)-tiazol-4-carboxílico



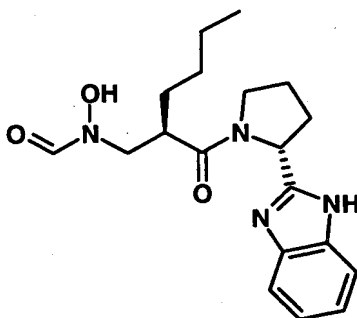
O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (preparação é descrita no Procedimento Geral A) e Etil éster do ácido (S)-2-pirrolidin-2-il-tiazol-4-carboxílico J-4 (preparação é descrita no Procedimento Geral J) de acordo com o Procedimento Geral C.

15 1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,27 (s, 1,1H), 7,84 (s, 0,52H), 5,44-5,26 (m, 1H), 4,36 (q, J = 7, 2,36H), 3,90-3,60 (m, 3,46H), 3,54-3,34 (m, 0,83H), 3,20-3,00 (m, 0,36), 2,40-2,20 (m, 2,32H), 2,20-2,04 (m, 2,44H), 20 1,74-1,42 (m, 2,84H), 1,42-1,26 (m, 8,10H), 1,0-0,74 (m, 3,56H).

ES-MS: calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (397,50); encontrado (pos.): 398,6 [M+H].

#### Exemplo 75

25 N-((R)-2-((R)-2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil)-hexil)-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado como uma mistura de N-((R)-2-[(S)-2-(1H-Benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-N-hidróxi-formamida (preparação é descrita no exemplo 1) e isolado através de purificação através de HPLC preparativa.

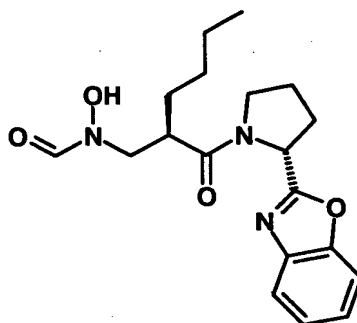
5  $^1\text{H-RMN}$  (MeOH- $d_4$ , rotâmeros):  $\delta$  8,64-8,6 (m, 0,04H), 8,35 (s, 0,23H), 8,33-8,25 (m, 0,16H), 8,01-7,95 (m, 0,07H), 7,81 (s, 0,25H), 7,72 (s, 0,26H), 7,64-7,6 (m, 0,06H), 7,61-7,45 (m, 1,7H), 7,51-7,45 (m, 0,07H), 7,29-7,15 (m, 1,8H), 5,58-5,5 (m, 0,29H), 5,44-5,5 (m, 0,12H), 5,43-5,35 (m, 0,27H), 5,35-5,25 (m, 0,33H), 4,12-4,0 (m, 0,32H), 3,98-3,8 (m, 1H), 3,62-3,8  
 10 (m, 1,5H), 3,62-3,5 (m, 0,23H), 3,5-3,46 (m, 0,18H), 3,44-3,4 (m, 0,18H), 3,4-3,36 (m, 0,15H), 3,25-3,15 (m, 0,44H), 3,16-3,1 (m, 0,07H), 3,07-2,95 (m, 0,5H), 2,85 (s, 0,2H), 2,80 (s, 0,6H), 2,61-2,45 (m, 0,47H), 2,45-2,31 (m, 0,6H), 2,29-1,95 (m, 3H), 1,73-1,55 (m, 0,76H), 1,55-1,43 (m, 0,65H), 1,45-1,19 (m, 4H), 1,25-1,05 (m, 1,4H), 0,99-0,85 (m, 1,88H), 0,82-0,6 (m, 1,14H),  
 15 0,45-0,29 (m, 1,4H).

ES-MS: calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  (358,4); encontrado (pos.): 359,6

[M+H].

#### Exemplo 76

20 N-[(R)-2-((R)-2-Benzooxazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado como uma mistura com N-[(R)-2-((R)-2-Benzooxazol-2-il-pirrolidino-1-carbonil)-hexil]-N-hidróxi-formamida (preparação é descrita no exemplo 38) e isolado através de purificação através de HPLC preparativa.

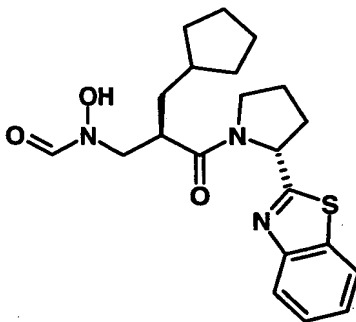
5                    1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 8,50 (s, 0,74H), 8,37-8,20 (m, 0,09H), 7,87-7,80 (m, 0,30H), 7,51 (s, 0,21H), 7,60-7,42 (1,83H), 7,38-7,22 (m, 2,18H), 5,50-5,38 (m, 1,03H), 5,28 (s, 0,12H), 4,18-4,07 (dd, J = 13,9, 4,5, 0,79H), 4,07-4,00 (m, 0,23H), 3,87-3,78 (m, 1,12H), 3,77-3,40 (m, 2,84H), 3,32-3,22 (m, 0,28H), 3,18-3,07 (m, 0,84H), 2,44-2,18 (m, 2,71H),  
10 2,14-1,88 (m, 2,64H), 1,87-1,80 (m, 0,25), 1,78-1,60 (m, 1,87H), 1,52-1,20 (m, 6,10H), 0,98-0,85 (m, 3,3H), 0,43-0,37 (t, 0,17H).

13C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 173,49, 166,27, 163,08, 156,80, 150,83, 139,06, 125,58, 125,14, 124,98, 124,70, 120,34, 119,10, 110,90, 110,65, 54,62, 54,46, 52,48, 51,53, 47,45, 47,19, 42,57, 41,58, 30,50, 30,15,  
15 29,68, 29,60, 29,55, 24,25, 24,14, 22,78, 22,74, 13,90.

ESI-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (359,18); encontrado (pos.): 360,5 [M+H]. encontrado (neg.): 358,4[M-H].

#### Exemplo 77

20 N-[(R)-3-((R)-2-Benzotiazol-2-il-pirrolidino-1-il)-2-ciclopentilmetil-3-oxo-propil]-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado como uma mistura com N-[(R)-3-((R)-2-Benzotiazol-2-il-pirrolidino-1-il)-2-ciclopentilmetil-3-oxo-propil]-N-hidróxi-formamida (preparação é descrita no exemplo 53) e isolado através de purificação através de HPLC preparativa.

25                    1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,19 (s, 0,24H), 7,74 (s, 0,58H), 7,69 (s, 0,07H), 7,65-7,58 (m, 0,17H), 7,55-7,47 (m, 0,94H), 7,45-

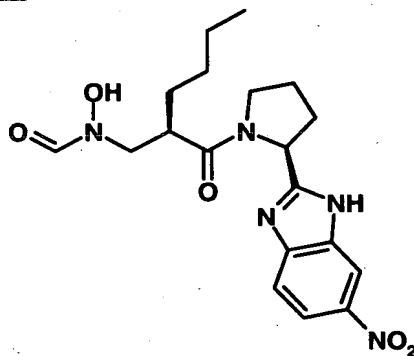
7,38 (m, 0,84H), 7,35-7,22 (m, 1,97H), 5,40-5,30 (m, 0,15H), 5,18-5,11 (m, 0,85H), 3,87-3,71 (m, 1,76H), 3,71-3,47 (m, 1,56H), 3,42-3,32 (m, 0,78H), 3,27-3,21 (m, 1,17H), 3,12-2,99 (m, 0,36H), 2,44-2,26 (m, 1,13H), 2,18-1,90 (m, 2,96H), 1,86-1,49 (m, 2,09H), 1,49-1,24 (m, 6,16H), 1,14-0,89 (m, 2,12H).

<sup>13</sup>C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 175,2, 168,1, 159,6, 151,8, 142,0, 126,4, 125,8, 120,5, 111,6, 99,5, 56,5, 53,8, 42,5, 38,8, 37,4, 34,2, 33,7, 31,8, 26,2, 25,7.

ES-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (401,18); encontrado (pos.): 402,4 [M+H]; encontrado (neg.): 400,3 [M-H].

#### Exemplo 78

N-Hidróxi-N-[(R)-2-[(S)-2-(5-nitro-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-formamida

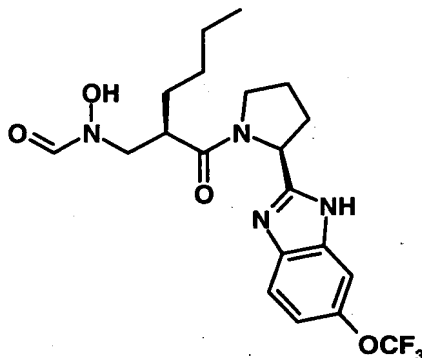


O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R1=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 5-Nitro-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=Boc) de acordo com o Procedimento Geral C.

<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,43 (s, 0,67H), 8,27 (s, 0,20H), 8,25-8,10 (m, 0,94H), 7,85-7,55 (m, 1,6H), 5,52-5,35 (m, 0,21H), 5,30-5,13 (m, 0,71H), 4,0-3,83 (m, 1,5H), 3,83-3,55 (m, 1,71H), 3,55-3,33 (m, 0,70H), 2,50-2,0 (m, 3,73H), 1,65-1,10 (m, 6,5H), 1,0-0,72 (m, 3,13H). ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (403,44); encontrado (pos.): 404,7 [M+H].

#### Exemplo 79

N-Hidróxi-N-[(R)-2-[(S)-2-(5-trifluorometóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-pirrolidino-

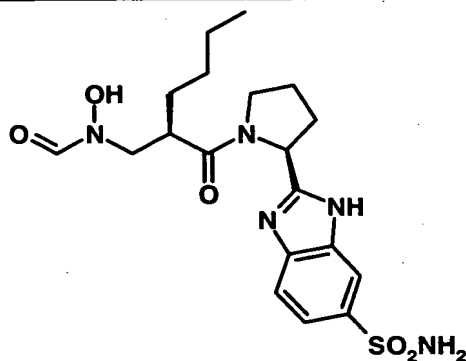
1-carbonil]-hexil}-formamida

O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e 5-Trifluormetóxi-2-(S)-pirrolidin-2-il-1H-  
 5 benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E;  
 PG=Cbz) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,27 (s, 0,20H), 7,9-7,74 (m,  
 0,70H), 7,69-7,50 (m, 1,10H), 7,50-7,36 (m, 0,83H), 7,25-7,06 (m, 0,99H),  
 5,50-5,34 (m, 0,29H), 5,28-5,08 (m, 0,75H), 3,86-3,53 (m, 3,24H), 3,53-3,33  
 10 (m, 0,85H), 2,60-2,0 (m, 4,18H), 1,64-1,10 (m, 6,4H), 1,0-0,70 (m, 3,0H). ES-  
 MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (442,44); encontrado (pos.): 443,4 [M+H].

Exemplo 80

Amida do ácido 2-((S)-1-((R)-2-((formil-hidróxi-amino)-metil)-hexanoil)-  
pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-sulfônico



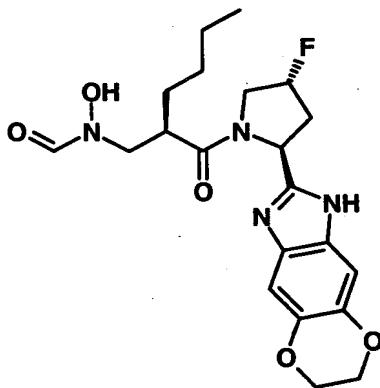
15 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e Amida do ácido (S)-2-pirrolidin-2-il-3H-  
 benzoimidazol-5-sulfônico E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral

E; PG=Cbz) de acordo com o Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,27 (s, 0,20H), 8,13 (s, 0,23H), 8,10 (s, 0,61H), 7,9-7,74 (m, 1,70H), 7,74-7,66 (m, 0,24H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 0,72H), 5,50-5,30 (m, 0,279H), 5,30-5,10 (m, 0,78H), 4,0-3,80 (m, 1,6H), 3,80-3,60 (m, 1,73H), 3,55-3,35 (m, 0,82H), 3,20-3,05 (m, 0,34H), 2,95-2,80 (m, 0,26H), 2,75-2,60 (m, 0,16H), 2,60-2,45 (m, 0,29H), 2,45-2,23 (m, 1,79H), 2,23-1,97 (m, 2,59H), 1,97-1,80 (m, 0,34H), 1,66-1,49 (m, 1,19H), 1,49-1,38 (m, 1,1H), 1,38-1,12 (m, 4,25H), 1,0-0,89 (m, 0,84H), 0,89-0,72 (m, 2,28H). ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (437,52); encontrado (pos.): 438,6 [M+H].

#### Exemplo 81

N-((R)-2-((2S,4R)-2-(6,7-Diidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[b]naftaleno-2-il)-4-flúor-pirrolidino-1-carbonil]-hexil)-N-hidróxi-formamida



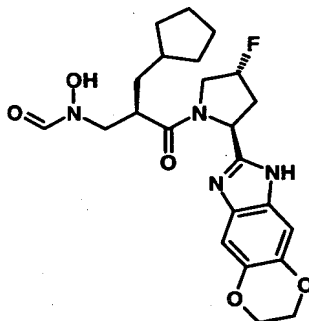
15 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[[benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R<sub>2</sub>=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 2-((2S,4R)-4-Flúor-pirrolidin-2-il)-6,7-diidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[b]naftaleno E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=Boc) de acordo com o Procedimento Geral B.

25 1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,23 (s, 0,27H), 8,14 (s, 0,095H), 7,82 (s, 0,41H), 7,18 (s, 0,15H), 7,67 (s, 0,15H), 7,00 (s, 0,27H), 6,95 (s, 0,30H), 6,93 (s, 1,15H), 5,49 (s, 0,40H), 5,46-5,31 (m, 0,92H), 5,31-5,17 (m, 0,96H), 4,23 (s, 4H), 4,15-3,92 (m, 1,05H), 3,84-3,56 (m, 1,37H), 3,56-3,33 (m, 1,17H), 3,22-3,10 (m, 0,54H), 3,10-2,96 (m, 0,34H), 2,96-2,76

(m, 0,55H), 2,76-2,60 (m, 0,97H), 2,60-2,49 (m, 0,44H), 2,49-2,30 (m, 0,58H), 1,6-1,24 (m, 3,67H), 1,24-1,02 (m, 3,1H), 0,96-0,83 (m, 1H), 0,83-0,66 (m, 2,2H). ES-MS: calc. para  $C_{21}H_{27}FN_4O_5$  (434,47); encontrado (pos.): 435,6 [M+H].

### 5 Exemplo 82

N-[(R)-2-Ciclopentilmetil-3-[(2S,4R)-2-(6,7-diidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftaleno-2-il)-4-flúor-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil]-N-hidróxi-formamida

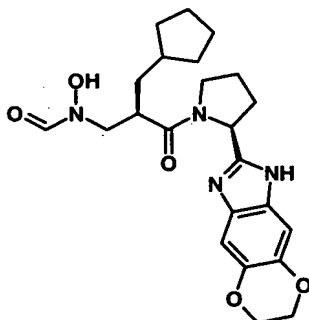


O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 10 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7  
 (R<sub>2</sub>=ciclopentilmetila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 2-  
 ((2S,4R)-4-flúor-pirrolidin-2-il)-6,7-diidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diaza-  
 ciclopenta[b]naftaleno E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E;  
 PG=Boc) de acordo com o Procedimento Geral B.

15 1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,22 (s, 0,27H), 8,11 (s, 0,22H), 7,82 (s, 0,38H), 7,72 (s, 0,12H), 7,64 (s, 0,12H), 7,0 (s, 0,2H), 6,97 (s, 0,2H), 6,93 (s, 1,05H), 5,50 (s, 0,38H), 5,44-5,32 (m, 0,78H), 5,32-5,16 (m, 0,84H), 4,23 (s, 4,6H), 4,15-3,88 (m, 0,76H), 3,88-3,65 (m, 1,16H), 3,50-3,34 (m, 1,12H), 3,25-2,85 (m, 0,98H), 2,80-2,53 (m, 1,24H), 2,53-2,40 (m,  
 20 0,5H), 2,40-2,30 (m, 0,14H), 1,90-1,70 (m, 1,73H), 1,70-1,40 (m, 6,1H), 1,40-1,28 (m, 1,41H), 1,28-1,14 (m, 0,28H), 1,14-0,97 (m, 1,03H), 0,97-0,80 (m, 0,69H). ES-MS: calc. para  $C_{23}H_{29}FN_4O_5$  (460,51); encontrado (pos.): 461,4 [M+H].

### Exemplo 83

25 N-[2Ciclopentilmetil-3-[2-(6,7-diidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftalen-2-il)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propil]-N-hidróxi-formamida

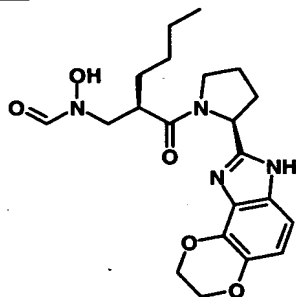


O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7  
 (R<sub>2</sub>=ciclopentilmetila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-  
 2-Pirrolidin-2-il-6,7-diidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[b]naftaleno E-5  
 5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=Cbz) de acordo com o  
 Procedimento Geral B.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  8,27 (s, 0,15H), 8,21 (s,  
 0,19H), 7,86 (s, 0,17H), 7,83 (s, 0,37H), 7,75 (s, 0,16H), 7,03 (s, 0,24H), 6,98  
 (s, 0,30H), 6,93 (s, 0,90H), 5,33 (d, J=6,9, 0,40H), 5,19-5,11 (m, 0,60H), 4,23  
 10 (s, 4,0H), 3,93-3,79 (m, 1,48H), 3,76-3,65 (m, 1,20H), 3,65-3,55 (m, 0,71H),  
 3,48-3,35 (m, 0,98H), 3,15-3,05 (m, 0,29H), 2,95-2,84 (m, 0,23H), 2,67-2,59  
 (m, 0,24H), 2,49-2,37 (m, 0,48H), 2,37-2,11 (m, 2,47H), 2,11-1,97 (m,  
 1,18H), 1,87-1,31 (m, 9,90H), 1,23-0,93 (m, 2,24H). 13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>,  
 rotâmeros):  $\delta$  176,3, 175,7, 175,2, 166,2, 163,9, 163,4, 159,9, 159,6, 156,3,  
 15 155,1, 142,9, 142,8, 142,5, 102,5, 65,5, 57,6, 56,6, 53,4, 38,9, 33,9, 33,8,  
 32,1, 26,3, 26,2, 26,1, 25,9, 23,2, ES-MS: calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (442,22);  
 encontrado (pos.): 443,6 [M+H]; encontrado (neg.): 441,7 [M-H].

#### Exemplo 84

N-{2-[2-(7,8-Diidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[a]naftalen-2-il)-  
 20 pirrolidino-1-carbonil]-hexil}-N-hidróxi-formamida

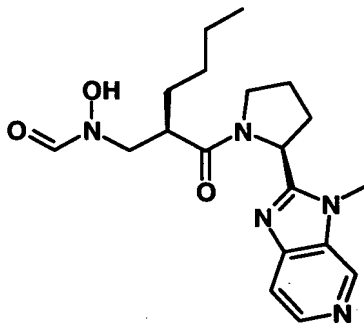


O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-7,8-diidro-3H-6,9-  
 dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[*a*]naftaleno E-5 (preparação é descrita no Proce-  
 5 dimento Geral E; PG=Cbz) de acordo com o Procedimento Geral B.

<sup>1</sup>H-RMN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,27 (s, 0,16H), 8,15 (s,  
 0,18H), 7,94 (s, 0,20H), 7,83 (s, 0,38H), 7,72 (s, 0,12H), 7,10-7,05 (m,  
 0,12H), 7,01-6,93 (m, 0,79H), 6,73-6,62 (m, 0,91H), 5,39-5,31 (m, 0,39H),  
 5,21-5,13 (m, 0,61H), 4,37-4,22 (m, 4,0H), 3,96-3,78 (m, 1,58H), 3,78-3,55  
 10 (m, 1,81H), 3,48-3,37 (m, 0,92H), 3,27-3,16 (m, 0,54H), 3,12-3,03 (m,  
 0,30H), 2,95-2,81 (m, 0,25H), 2,63-2,56 (m, 0,25H), 2,48-2,13 (m, 2,74H),  
 2,11-1,95 (m, 1,15H), 1,91-1,72 (m, 0,40H), 1,63-1,14 (m, 6,64H), 0,95-0,79  
 15 (m, 3,07H). <sup>13</sup>C-RMN (MeOH-*d*<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 176,4, 175,5, 175,1, 165,6,  
 164,0, 163,7, 159,9, 159,7, 156,2, 155,3, 140,0, 133,0, 115,0, 114,6, 114,3,  
 107,8, 66,0, 66,0, 65,7, 56,7, 53,2, 43,0, 32,4, 30,9, 30,2, 30,1, 25,8, 24,0,  
 23,8, 14,2, ES-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (416,21); encontrado (pos.): 417,1  
 [M+H]; encontrado (neg.): 415,5 [M-H].

#### Exemplo 85

N-Hidróxi-N-{2-[2-(3-metil-3H-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]-pirrolidino-1-carbonil]-  
 20 hexil)-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R2=*n*-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e 3-Metil-2-(S)-pirrolidin-2-il-3H-  
 imidazo[4,5-*c*]piridina N-3 (preparação é descrita no Procedimento Geral N;  
 25 PG=Cbz) de acordo com o Procedimento Geral B.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 8,92 (s, 0,65H), 8,62-8,22 (m,

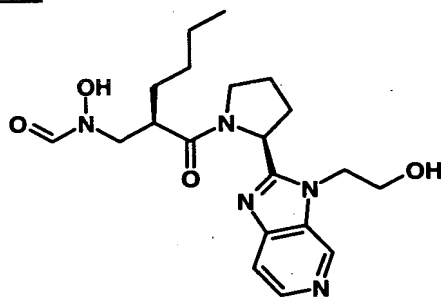
4,95H), 8,10 (s, 0,37H), 7,87 (d, J = 6,7, 0,70H), 7,80-7,67 (m, 2,14H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 3,33H), 4,09-3,90 (m, 1,30H), 3,76-3,53 (m, 2,63H), 3,38-3,30 (m, 0,70H), 2,84-2,72 (m, 1,36H), 2,66-2,58 (m, 0,39H), 2,52-2,33 (m, 1,87H), 2,00-1,86 (m, 1,12H), 1,80-1,52 (m, 2,30H), 1,52-1,15 (m, 6,49H), 0,94-0,74 (m, 3,70H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 175,2, 174,3, 173,8, 173,5, 165,1, 161,5, 157,5, 154,0, 143,4, 142,6, 133,3, 131,9, 131,6, 113,7, 113,3, 58,1, 57,8, 53,1, 48,0, 47,0, 46,8, 46,5, 46,3, 43,8, 43,6, 33,8, 32,8, 31,6, 31,4, 29,2, 29,1, 22,9, 22,8, 22,4, 13,9, 13,8.

ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (373,21); encontrado (pos.): 374,3 [M+H].

#### Exemplo 86

N-Hidróxi-N-(2-{2-[3-(2-hidróxi-etil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-pirrolidino-1-carbonil}-hexil)-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[[benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R<sub>2</sub>=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 2-((S)-2-Pirrolidin-2-il-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-etanol N-3 (preparação é descrita no Procedimento Geral N; PG=Cbz) de acordo com o Procedimento Geral B.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 9,07 (s, 0,37H), 8,95-8,90 (m, 0,59H), 8,42 (d, J = 6,3, 0,39H), 8,36 (s, 0,45H), 8,28 (s, 0,13H), 8,22-8,13 (m, 0,57H), 8,00 (s, 0,18H), 7,94 (d, J = 6,7, 0,39H), 7,87-7,78 (m, 0,86H), 7,74 (s, 0,36H), 5,46-5,40 (m, 0,57H), 5,34-5,25 (m, 0,43H), 4,69-4,53 (m, 2,01H), 4,03-3,82 (m, 3,19H), 3,82-3,60 (m, 2,25H), 3,52-3,41 (m, 0,89H), 3,18-3,07 (m, 0,17H), 2,98-2,80 (m, 0,40H), 2,68-2,59 (m, 0,58H), 2,53-2,36 (m, 1,27H), 2,39-2,24 (m, 0,44H), 2,19-2,06 (m, 0,89H), 2,06-1,95 (m,

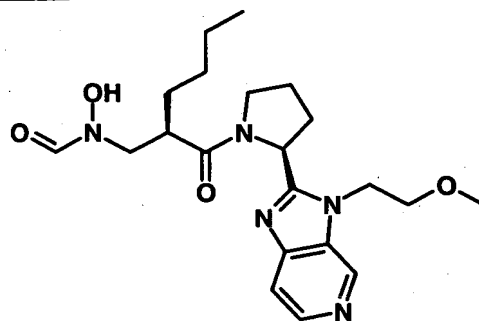
0,64H), 1,87-1,72 (m, 0,62H), 1,64-1,24 (m, 6,38H), 0,96-0,75 (m, 3,13H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 176,1, 175,9, 175,0, 174,2, 167,9, 163,5, 159,7, 155,1, 143,7, 136,9, 135,8, 134,7, 134,6, 134,4, 134,2, 113,7, 113,5, 112,5, 63,4, 62,3, 62,1, 59,6, 57,6, 53,8, 47,7, 44,6, 42,9, 34,2, 32,6, 32,1, 30,1, 24,0, 23,9, 23,8, 14,3, 14,2.

ES-MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (403,22); encontrado (pos.): 404,7 [M+H]; encontrado (neg.): 402,6.

### Exemplo 87

N-Hidróxi-N-(2-{2-[3-(2-metóxi-etil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-pirrolidino-1-carbonil}-hexil)-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-[(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R<sub>2</sub>=*n*-butila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e 3-(2-Metóxi-etil)-2-(S)-pirrolidin-2-il-3H-imidazo[4,5-c]piridina N-3 (preparação é descrita no Procedimento Geral N; PG=Cbz) de acordo com o Procedimento Geral B.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 8,89 (s, 0,37H), 8,51 (s, 0,27H), 8,39-8,30 (m, 0,19H), 8,16-8,07 (m, 0,30H), 7,89-7,70 (m, 2,03H), 5,40-5,26 (m, 1H), 4,53-4,39 (m, 1,85H), 4,12-3,95 (m, 1,41H), 3,87-3,50 (m, 5,83H), 3,38-3,20 (m, 4,40H), 2,98-2,77 (m, 1,33H), 2,72-2,62 (m, 0,64H), 2,53-2,24 (m, 1,93H), 2,03-1,85 (m, 1,43H), 1,81-1,55 (m, 2,52H), 1,50-1,12 (m, 7,07H), 0,94-0,75 (m, 3,79H).

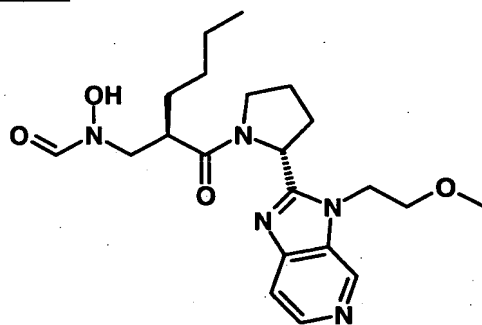
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 174,7, 174,3, 173,5, 161,4, 157,3, 155,4, 143,1, 132,3, 131,4, 131,2, 131,0, 113,1, 112,9, 71,2, 71,0, 60,2, 60,0, 59,3, 59,2, 58,4, 58,1, 53,2, 48,0, 46,5, 46,3, 43,8, 43,7, 33,8, 32,6, 31,8, 31,5, 29,3, 29,2, 22,9, 22,5, 22,4, 13,9.

ES-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (417,24); encontrado (pos.):

418,7 [M+H].

**Exemplo 88**

N-Hidróxi-N-(2-{2-[1-(2-metóxi-etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-pirrolidino-1-carbonil}-hexil)-formamida



5 O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-hexanóico A-7 (R<sub>2</sub>=*n*-butila, preparação é  
 descrita no Procedimento Geral A) e 3-(2-Metóxi-etil)-2-(R)-pirrolidin-2-il-3H-  
 imidazo[4,5-c]piridina N-3 (preparação é descrita no Procedimento Geral N;  
 PG=Cbz) de acordo com o Procedimento Geral B.

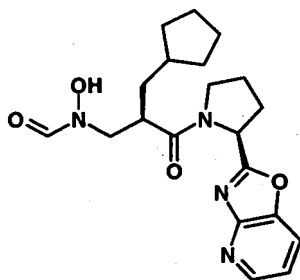
10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 8,84 (s, 0,69H), 8,48 (d, J = 5,6,  
 0,20H), 8,44-8,22 (m, 1,56H), 7,81 (s, 0,56H), 7,74 (s, 0,18H), 7,63 (d, J =  
 5,6, 0,68H), 5,65-5,04 (m, 4,99H), 4,94-4,74 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1,03H),  
 4,36-4,25 (m, 0,30H), 4,03-3,60 (m, 5,83H), 3,55-3,34 (m, 1,11H), 3,34-3,13  
 15 (m, 3,87H), 3,02-2,93 (m, 0,31H), 2,60-1,92 (m, 4,50H), 1,72-1,56 (m,  
 0,88H), 1,56-1,06 (m, 6,85H), 0,93-0,69 (m, 3,24H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros): δ 174,4, 172,3, 165,3, 161,6,  
 161,3, 156,2, 148,5, 142,6, 140,1, 139,7, 132,6, 132,4, 131,8, 131,6, 114,4,  
 113,7, 70,7, 59,3, 59,1, 54,7, 52,8, 51,0, 48,7, 47,8, 44,5, 43,9, 41,2, 33,4,  
 31,9, 31,8, 31,7, 30,0, 28,9, 28,7, 25,3, 22,9, 22,6, 21,9, 13,9, 13,8.

20 ES-MS: calc. para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (417,24); encontrado (pos.):  
 418,6 [M+H]; encontrado (neg.): 416,2 [M-H].

**Exemplo 89**

N-[2-Ciclopentilmetil-3-(2-oxazol[4,5-b]piridin-2-il)-pirrolidino-1-il]-3-oxo-  
 propil]-N-hidróxi-formamida



O composto do título é preparado a partir do Ácido (R)-2-  
 [(benzilóxi-formil-amino)-metil]-3-ciclopentil-propiónico A-7  
 (R2=ciclopentilmetila, preparação é descrita no Procedimento Geral A) e (S)-  
 2-Pirrolidino-2-il-oxazol[4,5-b]piridina F-5 (preparação é descrita no Procedi-  
 5 mento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

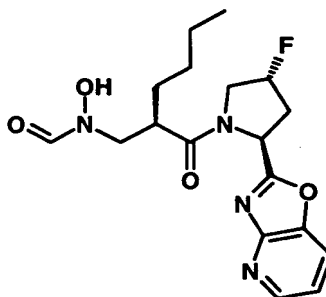
1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros):  $\delta$  10,26 (s, 0,17H), 9,72 (s, 0,09H),  
 8,55-8,41 (m, 1,06H), 8,30-8,25 (m, 0,26H), 8,18 (s, 0,08H), 7,88-1,60 (m,  
 1,78H), 7,36-7,16 (m, 1,27H), 5,40-5,21 (m, 1H), 4,91-4,76 (m, 0,09H), 4,48-  
 4,36 (m, 0,20H), 4,18-3,92 (m, 0,65H), 3,92-3,50 (m, 4,58H), 3,50-3,26 (m,  
 10 1,12H), 3,25-3,08 (m, 0,90H), 3,08-2,84 (m, 0,37H), 2,45-1,29 (m, 19,75H),  
 1,29-0,90 (m, 3,65H).

13C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, rotâmeros):  $\delta$  175,8, 173,7, 172,6, 169,8,  
 163,6, 162,4, 161,5, 156,8, 155,6, 147,5, 147,1, 146,5, 146,3, 142,7, 121,3,  
 120,6, 120,1, 119,9, 119,1, 118,8, 118,4, 118,3, 61,0, 58,9, 55,0, 54,8, 51,3,  
 15 47,1, 40,5, 37,9, 37,4, 37,2, 36,3, 36,1, 33,1, 33,0, 32,9, 32,7, 30,7, 25,2,  
 25,1, 24,7, 14,1.

ES-MS: calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (386,20); encontrado (pos.):  
 387,7 [M+H]; encontrado (neg.): 385,3.

#### Exemplo 90

20 N-Hidróxi-N-[2-(4-flúor-2-oxazol[4,5-b]piridin-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-hexil]-formamida



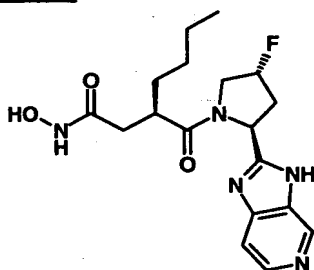


sulfônico F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral B.

ESI-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (438,51); encontrado (pos.): 439,4 [M+H]. encontrado (neg.): 437,5[M-H].

5 Exemplo 92

Hidroxiamida do ácido (R)-3-[(2S,4R)-4-flúor-2-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico

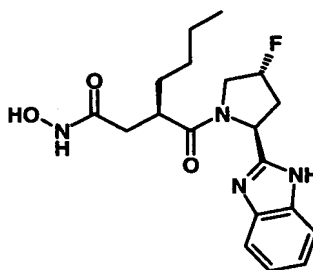


O composto do título é preparado a partir de terc-Butil éster do ácido (R)-2-butil-succínico D-1 (conforme descrito em D) e 2-((2S,4R)-4-Flúor-pirrolidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E) de acordo com o Procedimento Geral D.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,89 – 8,87(s, 0,13H), 8,87-8,86 (s, 0,87H), 8,36 – 8,28 (m, 1,3H), 7,78 – 7,62 (dd, J= 0,08, 1,31H), 5,6-5,52 (m, 0,65H), 5,5-5,4 (m, 0,73H), 5,38-5,28 (m, 1,27H), 4,42-4,2 (m, 1,33H), 4,2-4,02(m, 1,3H), 3,17-3,04 (m, 1,28H), 2,85-2,69 (m, 1,48H), 2,63-2,52 (m, 0,85H), 2,52-2,41(m, 0,82H), 2,41-2,32 (m, 1,18H), 2,22-2,13 (m, 1,05H), 1,59-1,46(m, 1,58H), 1,46-1,28(m, 2,4H), 1,28-1,07 (m, 4,87H), 0,96-0,87 (m, 0,76H), 0,85-0,65 (m, 3,5H). ES-MS: calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (377,4); encontrado (pos.): 378,4[M+H];

20 Exemplo 93

Hidroxiamida do ácido 3-[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-4-flúor-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico

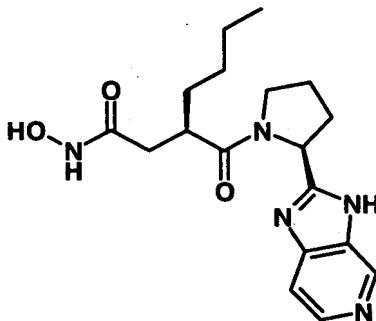


O composto do título é preparado a partir de 4-terc-Butil éster do ácido (R)-2-butil-succínico D-1 (conforme descrito em D) e 2-((2S,4R)-4-Flúor-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E) de acordo com o Procedimento Geral D.

- 5                    1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,21 (s, 0,03H), 7,59-7,45 (m, 1,88H), 7,26-7,15 (m, 1,96H), 5,56-5,48 (m, 0,57H), 5,43-5,36 (m, 0,52H), 5,28 (t, J=8,6, 8,6, 0,92H), 4,37-4,24 (m, 0,96H), 4,13 (dd, J=3,1, 12,4, 0,45H), 4,04 (dd, J=3,2, 12,4, 0,45H), 3,76-3,62 (m, 0,25H), 3,25-3,18 (m, 0,17H), 3,13-3,02 (m, 0,91H), 2,99-2,84 (m, 0,43H), 2,79-2,65 (m, 1,01H),  
 10 2,63-2,49 (m, 1,31H), 2,49-2,28 (m, 0,87H), 2,19-2,08 (m, 0,85H), 2,08-1,96 (m, 0,32H), 1,59-1,44 (m, 1,13H), 1,44-1,26 (m, 2,26H), 1,26-1,04 (m, 3,56H), 0,95-0,85 (m, 0,53H), 0,81-0,72 (m, 2,55H). 13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 176,6, 170,8, 156,4, 123,9, 123,6, 115,9, 94,1, 92,4, 55,3, 55,2, 41,3, 39,7, 39,4, 35,7, 33,1, 30,0, 23,7, 14,2, ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
 15 (376,19); encontrado (pos.): 377,4 [M+H]; encontrado (neg.): 375,5 [M-H].

#### Exemplo 94

Hidroxiamida do ácido (R)-3-[(S)-2-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico



- O composto do título é preparado a partir de 4-terc-Butil éster do  
 20 ácido (R)-2-butil-succínico D-1 (conforme descrito em D) e (S)-2-Pirrolidin-2-il-3H-imidazo[4,5-c]piridina E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E) de acordo com o Procedimento Geral D.

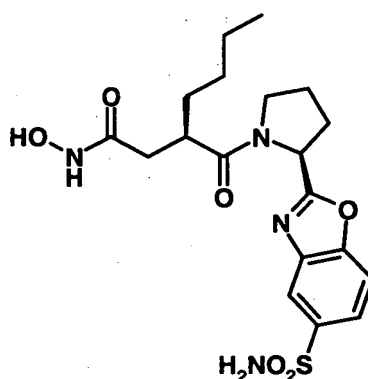
- 1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros): δ 8,95 – 8,9 (s, 0,2H), 8,9 – 8,6 (s, 0,77H), 8,4 – 8,3 (d, 1,14H), 8,2-8,1 (s, 0,48H), 7,8-7,6 (dd, 1,2H), 5,5-5,3 (m, 0,36H), 5,3-5,2 (m, 1,1H), 4,08 – 3,85 (m, 2,2H), 3,75 – 3,55 (m, 0,81H),  
 25 3,5 – 3,43 (m, 0,3H), 3,18-3,03 (m, 1,29H), 2,5 – 2,33 (m, 2,2H), 2,33 – 2,23

(m, 1,28H), 2,23-2,03 (m, 3H), 1,67- 1,5 (m, 1,48H), 1,5 – 1,17 (m, 5,9H), 1,0 – 0,88 (m, 0,72H), 0,88 – 0,73 (m, 2,91H).

ES-MS: calc. para  $C_{18}H_{25}N_5O_3$  (359,4); encontrado (pos.): 360,3[M+H];

### 5 Exemplo 95

Hidroxiamida do ácido 3-[2-(5-sulfamoiil-benzooxazol-2-il)-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico

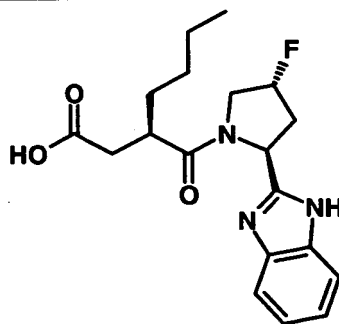


O composto do título é preparado a partir de 4-terc-Butil éster do ácido (R)-2-butil-succínico D-1 (conforme descrito em D) e Amida do ácido 10 (S)-2-pirrolidin-2-il-benzooxazol-5-sulfônico F-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral F) de acordo com o Procedimento Geral D.

ESI-MS: calc. para  $C_{19}H_{26}N_4O_6S$  (438,51); encontrado (pos.): 439,4 [M+H]. encontrado (neg.): 437,5[M-H].

### Exemplo 96

15 Ácido 3-[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-4-flúor-pirrolidino-1-carbonil]-heptanóico



O composto do título é preparado a partir de 4-terc-Butil éster do ácido (R)-2-butil-succínico D-1 (conforme descrito em D) e 2-((2S,4R)-4-Flúor-pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol E-5 (preparação é descrita no Procedimento Geral E; PG=CBz) de acordo com o Procedimento Geral D.

1H-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  7,77-7,72 (m, 1,71H), 7,72-7,65 (m, 0,12H), 7,57-7,51 (m, 1,89H), 7,47-7,41 (m, 0,10H), 5,70-5,64 (m, 0,04H), 5,62-5,56 (m, 0,49H), 5,48-5,43 (m, 0,50H), 5,48-5,43 (m, 0,97H), 4,53-4,39 (m, 0,96H), 4,18 (dd, J=3,1, 12,4, 0,51H), 4,09 (dd, J=3,2, 12,4, 0,50H), 3,09-3,00 (m, 1,04H), 2,97-2,84 (m, 1,01H), 2,67-2,40 (m, 3,12H), 1,99-1,96 (m, 0,04H), 1,58-1,46 (m, 1,12H), 1,46-1,04 (m, 5,31H), 0,94-0,88 (m, 0,21H), 0,86-0,77 (m, 2,81H). 13C-RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, rotâmeros):  $\delta$  178,3, 175,6, 155,2, 133,0, 127,3, 115,1, 94,0, 92,2, 55,5, 55,2, 54,2, 41,1, 39,6, 39,4, 36,9, 33,0, 30,1, 23,7, 14,2, ES-MS: calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (361,18); encontrado (pos.): 362,2 [M+H]; encontrado (neg.): 360,6 [M-H].

#### Exemplo 97: Inibição de Atividade de Peptídeo Deformilase

Um ensaio acoplado de PDF/FDH (Lazennec e outros, *Anal. Biochem.*, Vol. 224, PP. 180-182 (1997)) é usado. Neste ensaio acoplado, o formato liberado por PDF a partir de seu substrato fMAS é oxidado pela enzima de acoplamento FDH, reduzindo uma molécula de NDA<sup>+</sup> em NADH, que causa um aumento em absorção a 340 nM. Todos os ensaios são realizados em temperatura ambiente em um tampão de HEPES a 50 mM, pH 7,2, NaCl a 10 mM, BSA a 0,2 mg/mL, em placas de microtitulação de 96 cavidades *half-area* (Corning). A reação é iniciada adicionando uma mistura de 0,5 Unidade/mL de FDH, NAD<sup>+</sup> a 1 mM e fMAS na concentração desejada. Para determinar valores de IC<sub>50</sub> (a concentração necessária para inibir 50% de atividade de enzima), PDF é pré-incubada por 10 minutos com concentrações variáveis do inibidor, e a reação de desformilação é iniciada com a adição de mistura de reação contendo fMAS a 4 mM. A velocidade de reação inicial,  $y$ , é medida como a taxa inicial de aumento de absorção a 340 nM usando uma leitora de placa SpectraMax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). A concentração de inibidor [In] na qual 50% da atividade da enzima são inibidos, IC<sub>50</sub>, é calculada usando a fórmula que segue:

$$y = y_0 / (1 + [In] / IC_{50})$$

onde  $y_0$  é a velocidade da reação na ausência de inibidor. Resolução desta equação para IC<sub>50</sub> na [In] quando  $y = y_0/2$  dá IC<sub>50</sub>. A IC<sub>50</sub> é calculada com base em um ajuste da regressão de mínimo quadrado não-linear usando um

pacote de *software* comercial (Deltapoint, Inc., Chicago, IL).

Usando este ensaio, as IC<sub>50</sub> de vários compostos são determinadas. A IC<sub>50</sub> para os vários compostos é determinada contra enzima deformilase contendo níquel e zinco como o íon de metal. Os valores de IC<sub>50</sub> de compostos preferidos de fórmula (I) determinados para a deformilase contendo zinco variam de a partir de cerca de 0,001 µM a cerca de 0,2 µM. O valor de IC<sub>50</sub> de compostos preferidos de fórmula (I) determinado para deformilase contendo níquel varia de a partir de cerca de 0,005 µM a cerca de 3 µM.

#### 10 Exemplo 98: Ensaio para Teste da Atividade Antimicrobiana

Concentrações inibidoras mínimas (MICs) são determinadas usando o método de microdiluição em placas de formato de 96 cavidades. Os compostos são suspensos em DMSO a 5 ou 10 mg/mL e armazenados a 4° C até serem usados. Eles são diluídos em Caldo Mueller-Hinton (MHB) ou *Trypticase Soy Broth* (TSB) e usados para determinação de MIC. A faixa de concentrações testada é 64-0,0625 µg/mL de concentração final usando um sistema de diluição duplo.

O inócuo é preparado a partir de células que crescem em *Trypticase Soy Agar* (TSA) e incubado da noite para o dia a 35 °C, 5-10 colônias são usadas para inocular caldos MHB ou TSB, e a cultura é incubada da noite para o dia a 35° C. A cultura da noite para o dia é diluída 1:10, incubada por 1 hora a 35° C, diluída para o tamanho de inócuo apropriado e aplicada às cavidades contendo caldo e composto de teste. Os tamanhos do inócuo são 2 x 10<sup>4</sup> CFU/mL.

25 As placas são incubadas a 35° C por 48 horas e MIC são registradas após 18 horas de incubação para bactérias. MIC é definida como a menor concentração de composto que não produz crescimento visível após incubação. A enzima deformilase é obtida a partir de *E. coli*.

30 As MICs para os compostos de fórmula (I) estão abaixo de 2 µg/mL, de preferência abaixo de 1,5 µg/mL, com mais preferência abaixo de 1 µg/mL, com mais preferência abaixo de 0,5 µg/mL.

O que segue são formulações farmacêuticas representativas

contendo um composto da presente invenção:

Exemplo 99: Formulação de Comprimido

Os ingredientes que seguem são misturados intimamente e pressionados em comprimidos com risca uma vez:

5	Ingrediente	Quantidade (mg)
	Composto da presente invenção	400
	Amido de milho	50
	Croscarmelose de sódio	25
	Lactose	120
10	Estearato de magnésio	5

Exemplo 100: Formulação de Cápsula

Os ingredientes que seguem são misturados intimamente e carregados em uma cápsula de gelatina de casca dura:

	Ingrediente	Quantidade (mg)
15	Composto da presente invenção	200
	Lactose, seca com pulverização	148
	Estearato de magnésio	2

Exemplo 101: Formulação de Suspensão

20 Os ingredientes que seguem são misturados para formar uma suspensão para administração oral:

	Ingrediente	Quantidade (g ou mL)
	Composto da presente invenção	1,0 g
	Ácido fumárico	0,5 g
	Cloreto de sódio	2,0 g
25	Metil parabeno	0,15 g
	Propil parabeno	0,05 g
	Açúcar granulado	25,0 g
	Sorbitol (solução a 70%)	13,00 g
	Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
30	Aromatizante	0,035 mL
	Corantes	0,5 mg
	Água destilada	q.s. para 100 mL

Exemplo 102: Formulação Injetável

Os ingredientes que seguem são misturados para formar uma formulação injetável:

Ingrediente	Quantidade (mg ou mL)
5 Compostos da presente invenção	0,2-20 mg
Solução tampão de acetato de sódio, 0,4M	20 mL
HCl (1N) ou NaOH (1N)	q.s. a pH adequado
Água (destilada, estéril)	q.s. a 20 mL

Exemplo 103: Formulação Supositório

- 10 Um supositório de peso total 2,5 g é preparado misturando o composto da invenção com Witepsol<sup>®</sup> H-5 (triglicerídeos de ácido graxo vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nova York) e tem a composição que segue:

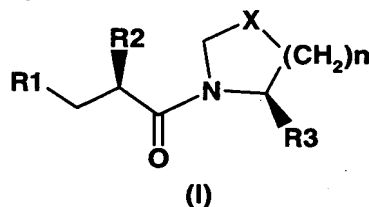
Ingrediente	Quantidade
15 Composto da presente invenção	500 mg
Witepsol <sup>®</sup> H-15	Equilíbrio

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

- 20 Os compostos N-formil hidroxilamina da presente invenção são inibidores de peptidil deformilase e podem então ser usados em várias aplicações medicinais, incluindo tratamento de distúrbios condescendentes a tratamento por inibidores de peptidil deformilase, por exemplo, tratamento de infecções bacterianas tal como tuberculose.

## REIVINDICAÇÕES

1- Composto de fórmula (I) ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável:



onde

5

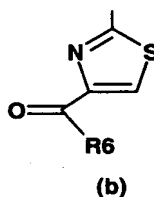
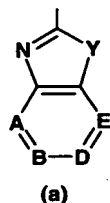
n é 1 ou 2;

X é CH<sub>2</sub>, S ou CHF;

R1 é -N(OH)CHO ou -C(O)NH(OH)

10 R2 é alquila, alquilcicloalquila ou alquilarila ou R2 representa um grupo cicloalquila, onde o carbono adjacente ao grupo carbonila forma parte do anel cicloalquila;

R3 é um substituinte de fórmula (a) ou (b), ou tetrazolila, 2-pirimidinila ou 4-fenilimidazol-2-ila;



onde

Y é NH, O, S ou NR<sub>4</sub>;

15

A, B, D e E são cada um independentemente selecionados de CH, N ou CR<sub>5</sub>; ou A e E são CH e B e D são fundidos a e formam parte de um anel arila ou um heterociclo de nitrogênio de 5 ou 6 membros;

R4 é hidroxialquila, alquila ou heteroalquila;

20

R5 é haloalquila, heterociclo opcionalmente substituído com um grupo alquila, halogênio, alquila, amino, ciano, nitro, arila, alcóxi, haloalcóxi, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, NHC(O)R<sub>9</sub> ou -NHSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>; ou dois grupos R5 juntos formam um oxigênio de 6 membros contendo heterociclo, opcionalmente substituído com um ou mais halogênios e fundido ao anel de 6 membros de substituinte (a);

R6 é amino ou alcóxi;

R7 é H, alquila, NHR10, NR10R11 ou NH2;

R8 é arila, heterociclo, alquila ou amino;

R9 é heteroarila ou arila; e

5 R10 e R11 são cada um independentemente um grupo alquila, alquenila, alquinila ou arila.

2- Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável onde n é 1.

10 3- Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável onde R1 é -N(OH)CHO.

4- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, onde X é CH<sub>2</sub> ou CHF.

15 5- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável onde R3 é um substituinte de fórmula (a).

20 6- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, onde R2 é alquila inferior, alquilocicloalquila inferior ou alquilarila inferior.

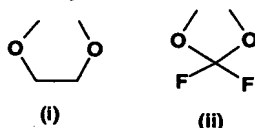
25 7- Composto de acordo com a reivindicação 6, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável onde R1 é *n*-propila, *n*-butila, *n*-pentila, ciclopentilmetila ou benzila, ou onde R2 é um grupo cicloexila, onde o carbono adjacente ao grupo carbonila forma parte do anel cicloexila.

8- Composto de acordo com a reivindicação 7, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável onde R2 é *n*-butila.

30 9- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável onde R3 é um substituinte de fórmula (a) e Y é O ou NH.

10- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável onde

R3 é um substituinte de fórmula (a) e R5 é trifluormetila, 4-Me-piperazin-1-ila, flúor, cloro, metóxi, amino, metila, ciano, t-butila, fenila, nitro, trifluormetóxi, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(morfolino), -SO<sub>2</sub>Et, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -NHC(O)(2-pirazinil) ou -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Ph ou dois grupos R5 juntos formam um substituinte (i) ou (ii):



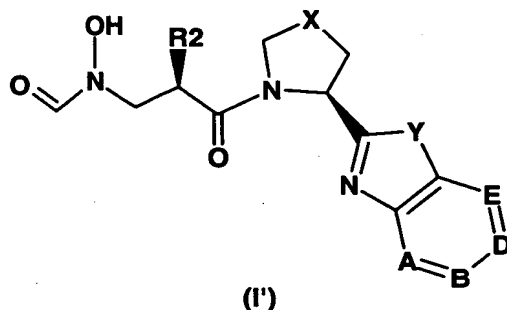
5                      11- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável onde B e D são fundidos a um anel fenila ou um anel pirazol.

12- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável onde  
10 R3 é um substituinte de fórmula (b) e R6 é amino ou etóxi.

13- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável onde R4 é um grupo alquila tendo um substituinte alcóxi.

14- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável onde  
15 R4 é hidroxietila, metoxietila ou metila.

15- Composto de fórmula (I') ou um seu sal, éster ou pró-fármaco do mesmo:



onde

20                      R2 é *n*-propila, *n*-butila, *n*-pentila, ciclopentilmetila ou benzila;  
X é CH<sub>2</sub> ou CHF;  
Y é NH, O ou S; e  
A, B, D e E são cada um independentemente CH, N ou CR<sub>5</sub>;  
onde R5 é de acordo com a reivindicação 1.

16- Composto de acordo com a reivindicação 15, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, onde R2 é *n*-butila.

17- Composto de acordo com a reivindicação 15 ou reivindicação 16, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, onde Y é NH ou O.

18- Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, onde A é N.

19- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou 12 a 17 ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, onde B e E são ambos N.

20- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, onde X é CH<sub>2</sub>.

21- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, ou um ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, onde X é CHF.

22- Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 21, ou um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, em combinação com um excipiente, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

23- Método para tratamento e/ou prevenção de uma doença ou distúrbio condescendente a tratamento por inibidores de peptidil deformilase compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade dele uma quantidade de inibição de peptidil deformilase eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 21, um seu sal, éster ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável.

24- Método de acordo com a reivindicação 23, em que a doença ou distúrbio é uma infecção bacteriana.

25- Método de acordo com a reivindicação 24, onde a infecção bacteriana é uma infecção micobacteriana.

26- Método de acordo com a reivindicação 25, onde a infecção

micobacteriana é causada por *Mycobacterium tuberculosis*.

27- Método de acordo com a reivindicação 26, onde a infecção micobacteriana é causada por uma forma resistente à multifármaco de *Mycobacterium tuberculosis*.

PI 0620655-7

## RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DE PDF".

A presente invenção refere-se a novos compostos que são inibidores de peptidil deformilase (PDF). Os compostos são úteis como antimicrobianos e antibióticos. Os compostos da invenção mostram inibição seletiva de peptidil deformilase versus outras metaloproteinases tal como MMPs. Métodos de preparação e usos dos compostos são também descritos.