

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

(21) **PI0707693-2 A2**

(22) Data de Depósito: 06/02/2007  
(43) Data da Publicação: 10/05/2011  
(RPI 2105)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 403/12  
C07D 401/12  
A61K 31/496  
A61P 35/00

(54) Título: **COMPOSTOS N-HIDROXIACRILAMIDA**

(30) Prioridade Unionista: 07/02/2006 AU 2006900588

(73) Titular(es): Astellas Pharma INC.

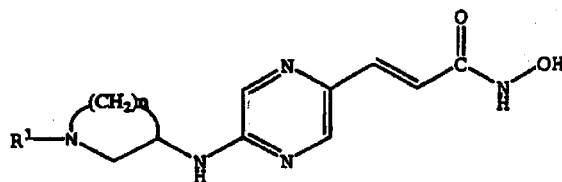
(72) Inventor(es): Fumiyuki Shirai, Hideo Tsutsumi, Hiromichi Itani,  
Taro Masunaga, Yoshihiro Kozuki, Yoshiteru Eikyu

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007052447 de 06/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/091703 de 16/08/2007

(57) Resumo: A invenção se refere aos novos compostos N-hidroxiacrilamida e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Mais especificamente, ela se refere aos novos compostos N-hidroxiacrilamida e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos que atuam como um inibidor da HDAC, a uma composição farmacêutica contendo os mesmos e a um método de uso dos mesmos de forma terapêutica, no tratamento e/ou prevenção de doença relacionada à HDAC.



"COMPOSTOS N-HIDROXIACRILAMIDA"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção se refere a um composto útil como um medicamento e a uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Histona desacetilase (doravante também referida como HDAC) é conhecida por desempenhar um papel importante na maquinaria transcricional para regular a expressão gênica, induzir hiperacetilação da histona e afetar a expressão gênica. Portanto, ela é útil como um agente terapêutico ou profilático para doenças causadas por expressão gênica anormal, tais como, transtornos inflamatórios, diabetes, complicações diabéticas, talassemia homozigota, fibrose, cirrose, leucemia promielocítica aguda (APL), rejeições de transplante de órgãos, doenças autoimunes, infecções por protozoários, tumores, etc.

Muitos compostos que podem inibir as funções das enzimas (inibidores de HDAC) foram estudados extensivamente (vide, por exemplo, WO01/38322, WO02/22577, WO2004/024160, US2004/0087631, WO2004/063169, US2004/0092558, WO2005/086898 etc.).

Por exemplo, o WO 01/38322 revela um inibidor de histona desacetilase representado pela fórmula que se segue:



onde

Cy é cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclila, cada uma sendo opcionalmente substituída;

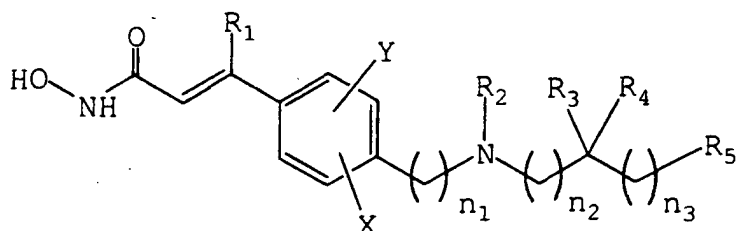
$L^1$  é  $-(CH_2)_m-W$  onde  $m$  é um inteiro de 0 a 4 e  $W$  é selecionado do grupo consistindo em  $-C(O)NH-$ ,  $-S(O)_2NH-$ , etc.;

Ar é arileno opcionalmente substituído, que é  
5 opcionalmente fundido a um anel arila, heteroarila, etc.;

$Y^1$  é uma ligação química ou alquileno saturado de cadeia linear ou ramificada, onde o alquileno é opcionalmente substituído; e

$Z$  é selecionado do grupo consistindo em anilínila,  
10 piridila, tiadiazolila e  $-O-M$  onde  $M$  é H ou um cátion farmacologicamente aceitável.

O WO 02/22577 revela o composto hidroximato que se segue como um inibidor da desacetilase:



onde

15  $R^1$  é H, halo ou uma alquila  $C_1-C_6$  de cadeia linear;

$R^2$  é selecionado de H, alquila  $C_1-C_{10}$ , cicloalquila  $C_4-C_9$ , heterocicloalquila  $C_4-C_9$ , heterocicloalquilalquila  $C_4-C_9$ , cicloalquilalquila, arila, heteroarila, etc.;

$R_3$  e  $R_4$  são os mesmos ou diferentes e  
20 independentemente H, alquila  $C_1-C_6$ , acila ou acilamino, ou

$R_3$  e  $R_4$  em conjunto com o carbono ao qual estão ligados representam  $C=O$ ,  $C=S$ , etc. ou

$R_2$  em conjunto com o nitrogênio ao qual está

ligado e  $R_3$  em conjunto com o carbono ao qual está ligado formam uma heterocicloalquila  $C_4-C_9$ , uma heteroarila, uma polieteroarila, um polietero ciclo não aromático ou uma arila misturada e um anel polietero ciclo não arila;

5  $R_5$  é selecionado dentre H, alquila  $C_1-C_6$ , etc.;

$n$ ,  $n_1$ ,  $n_2$  e  $n_3$  são os mesmos ou diferentes e selecionados de modo independente de 0-6, quando  $n_1$  por 1-6, cada átomo de carbono pode ser opcional e independentemente substituído com  $R_3$  e/ou  $R_4$ ;

10 X e Y são os mesmos ou diferentes e selecionados de modo independente de H, halo, alquila  $C_1-C_4$ , etc.;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a um novo composto  
15 útil como um medicamento e a uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo.

Mais especificamente, a presente invenção se refere a um composto possuindo um efeito inibidor potente na atividade da histona desacetilase.

20 Os inventores da presente invenção também verificaram que os inibidores de histona desacetilase, tais como o composto da fórmula (I) (doravante composto (I)), possuem um efeito imunossupressor potente e efeito antitumor potente. Portanto, um inibidor de histona desacetilase, tal  
25 como, o composto (I) é útil como um ingrediente ativo para um agente imunossupressor e antitumor e útil como um ingrediente ativo para um agente terapêutico ou profilático, para doenças, tais como, transtornos inflamatórios,

diabetes, complicações diabéticas, talassemia homozigota, fibrose, cirrose, leucemia promielocítica aguda (APL), rejeições de transplantes de órgãos, doenças autoimunes, infecções por protozoários, tumores, etc.

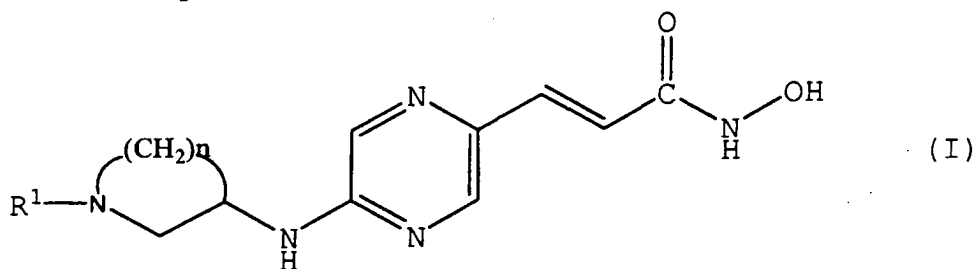
5                   Consequentemente, um objetivo da presente invenção é prover um composto possuindo atividades biológicas para tratamento ou prevenção de doenças, conforme declarado acima.

Um objetivo adicional da presente invenção é  
10                   prover uma composição farmacêutica contendo o composto (I) como um ingrediente ativo.

Ainda um objetivo adicional da presente invenção é  
prover o emprego dos inibidores de histona desacetilase,  
tais como o composto (I), para o tratamento e prevenção das  
15                   doenças declaradas acima.

Ainda um objetivo adicional da presente invenção é  
prover um pacote comercial compreendendo a composição  
farmacêutica contendo o composto (I) e uma matéria escrita  
associada à mesma, uma matéria escrita declarando que a  
20                   composição farmacêutica pode ou deve ser empregada para  
tratar ou prevenir as doenças declaradas acima.

Assim, a presente invenção prove um composto possuindo a seguinte fórmula (I):



onde:

$R^1$  é ciclopentilmetila, ciclopentiletila,  
 cicloexilmetila, cicloexiletila,  
 cicloexilpropila, benzila, fenetila,  
 fenilpropila, 2-metil-2-fenilpropila,  
 naftilmetila, tieniletila ou 7-oxabicyclo  
 [2,2,1]heptilmetila, cada uma podendo ser  
 substituída com um ou mais substituinte (s)  
 selecionado(s) do grupo consistindo em flúor,  
 cloro, bromo, metóxi, dimetilamino e  
 hidroximetila,

$n$  é 2 ou 3, ou

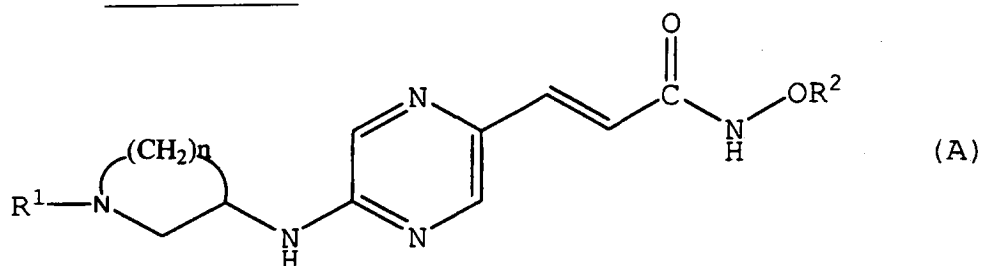
um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

O composto mencionado acima ou um sal  
 farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser preparado pelo  
 processo, conforme ilustrado no esquema de reação que se  
 segue ou pelos métodos revelados nas Preparações e Exemplos.

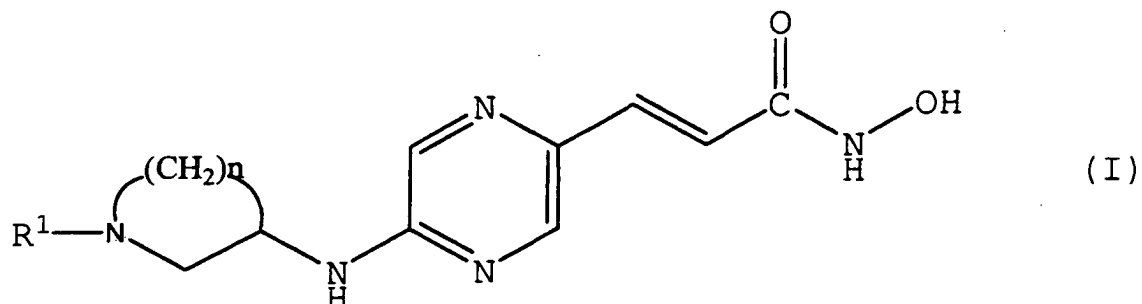
Nas descrições acima e subsequentes do presente  
 relatório descritivo, exemplos e ilustrações apropriados das  
 várias definições, os quais a presente invenção pretende  
 incluir em seu escopo são explicados em detalhes a seguir:

O composto (I) da presente invenção é obtido do  
 composto (A), por exemplo, de acordo com o processo que se  
 segue e métodos revelados nos Exemplos.

#### Processo 1



Reação de Eliminação



onde  $R^1$  e  $n$  são conforme definidos acima e  $R^2$  é grupo de proteção hidróxi.

#### Processo 1

5 O composto (I) é obtido por sujeição do composto (A) à reação de eliminação do grupo de proteção hidróxi na presença de um ácido.

O ácido inclui tal como solução de cloreto de hidrogênio (por exemplo, cloreto de hidrogênio no solvente, tal como, metanol, dioxano, acetato de etila, éter dietílico, etc.), ácido acético, ácido p-toluenossulfônico, ácido bórico, etc.

10 Opcionalmente, um ou mais solventes são empregados para a desproteção. Tal solvente inclui metanol, etanol, acetato de etila, dioxano, éter dietílico, ácido acético, etc.

A temperatura da reação não é importante e a reação é geralmente realizada sob resfriamento para aquecimento.

20 O composto (I) pode ser um sal farmacêuticamente aceitável, que também se encontra no escopo da presente invenção. Por exemplo, quando um grupo básico, tal como, um

grupo amino está presente em uma molécula, o sal é exemplificado por um sal de adição de ácido (por exemplo, sal com um ácido inorgânico, tal como um ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, etc., sal com um ácido  
5 orgânico, tal como, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforssulfônico (por exemplo, ácido [(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-il]metanossulfônico ou um enantiômero do mesmo, etc.), ácido fumárico, ácido maléico, ácido  
10 mandélico, ácido cítrico, ácido salicíclico, ácido malônico, ácido glutárico, ácido succínico, etc.), etc., e quando um grupo ácido, tal como, grupo carboxila, está presente, o sal é exemplificado por um sal básico (por exemplo, sal com um metal tal como, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio,  
15 alumínio, etc., um sal com ácido amino, tal como, lisina, etc.), etc.

Além disso, os solvatos (por exemplo, hidrato, etanolato, etc.), formas anidras e outras formas polimórficas ou sais farmacêuticamente aceitáveis do  
20 composto (I) são também englobados no escopo da presente invenção.

Quando o composto (I) possui estereoisômeros com base no(s) átomo(s) de carbono assimétrico(s) ou ligação(ões) dupla(s), tal como uma forma opcionalmente  
25 ativa, um isômero geométrico e semelhante, tais isômeros e misturas dos mesmos estão também englobados no escopo da presente invenção. Também deve ser observado que os promedicamentos farmacêuticamente aceitáveis do composto (I)

estão incluídos no escopo da presente invenção. Promedicamento farmaceuticamente aceitável significa um composto possuindo grupos funcionais que podem ser convertidos em  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$  etc. na condição fisiológica para formar um composto (I) da presente invenção.

Nas descrições acima e subseqüentes do presente relatório descritivo, exemplos apropriados e ilustrações das várias definições que a presente invenção pretende incluir em seu escopo são explicados a seguir.

10 "Grupo de proteção hidróxi" apropriado é um como se segue: alquila inferior (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, t-butila, pentila, hexila, etc.), preferivelmente metila; alcóxi inferior alquila (inferior) (por exemplo, metoximetila, etc.); alcóxi inferior alcóxi (inferior) alquila (inferior) (por exemplo, 15 2-metoxietoximetila, etc.); aralquila (inferior), onde a porção arila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes apropriados (por exemplo, benzila (Bn), p-metoxibenzila, m, p-dimetoxibenzila, etc.), preferivelmente benzila; aralcóxi (inferior) alquila (inferior) onde a 20 porção arila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes (por exemplo, benziloximetila, p-metoxibenziloximetila, etc.); alquiltio (inferior) alquila (inferior) (por exemplo, metiltiometila, etiltiometila, 25 propiltiometila, isopropiltiometila, butiltiometila, isobutiltiometila, hexiltiometila, etc.), etc., preferivelmente metiltiometila; silila trissubstituída, tal como, trialquilssilila (inferior) (por exemplo,

trimetilssilila, trietilssilila, tributilssilila, t-  
 butildimetilssilila, tri-t-butilssilila, etc.),  
 alquildiarilssilila inferior (por exemplo,  
 metildifenilssilila, etildifenilssilila, propildifenils-  
 5 silila, t-butildifenilssilila (TBDPS), etc.), etc.,  
 preferivelmente t-butildimetilssilila (TBDMS) e t-  
 butildifenilssilila; grupo heterocíclico (por exemplo,  
 tetraidropiranila, etc.); acila, conforme descrita a seguir,  
 (por exemplo, acila alifática, tal como, alcanóila inferior  
 10 (por exemplo, acetila, propanoila, pivaloila, etc.); acila  
 aromática (por exemplo, benzoila (Bz), toluoila, naftoila,  
 fluorenilcarbonila, etc.); alcóxi carbonila inferior (por  
 exemplo, metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila,  
 isopropoxicarbonila, butoxicarbonila, isobutoxicarbonila,  
 15 t-butoxicarbonila, pentiloxicarbonila, hexiloxicarbonila,  
 etc.), etc.; aralcoxicarbonila (inferior) onde a porção  
 arila é opcionalmente substituída com um ou mais  
 substituintes apropriados (por exemplo, benziloxicarbonila,  
 bromobenziloxicarbonila, etc.); alquilssulfonila inferior  
 20 (por exemplo, metilssulfonila, etilssulfonila, etc.);  
 alcoxissulfonila inferior (por exemplo, metoxissulfonila,  
 etoxissulfonila, etc.); aralcanoila (inferior) (por exemplo,  
 fenilacetila, fenilpropanoila, fenilbutanoila,  
 fenilisobutanoila, fenilpentanoila, fenilexanoila,  
 25 naftilacetila, naftilpropanoila, naftilbutanoila,  
 naftilisobutanoila, naftilpentanoila, naftilexanoila, etc.);  
 aralquenoila (inferior), tal como aralquenoila (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), (por  
 exemplo, fenilpropenoila, fenilbutenoila, fenilmetacrilóila,

fenilpentenoila, fenilexenoila, naftilpropenoila, naftilbutenoila, naftilmetacrilóila, naftilpentenoila, naftilexenoila, etc.), etc.]; alquenila inferior (por exemplo, vinila, alila, etc.); etc.

5 O grupo de proteção hidróxi preferido para a presente invenção é, por exemplo, tetraidropirânica, trimetilsilila, *t*-butildimetilsilila, etc.

A concretização preferida da presente invenção é mostrada a seguir.

10 No composto possuindo a fórmula (I),  $R^1$  é preferivelmente ciclopentilmetila, flúor(metóxi)benzila, dimetilaminobenzila e, mais preferivelmente, o composto é selecionado do grupo consistindo em:

Diidrocloridrato de 3-(5-{[(3R)-1-(ciclopentilmetil) - 3 - pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida,

Triidrocloreto de 3-[5-({(3R)-1-[2-(dimetilamino)benzil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

20 Diidrocloridrato de 3-(5-{[(3R)-1-(4-flúor-3-metoxibenzil) - 3 - pirrolidinil]amino} - 2 - pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, e

Diidrocloridrato de 3-(5-{[(3R)-1-(5-flúor-2-metoxibenzil) - 3 - pirrolidinil]amino} - 2 - pirazinil)-N-hidroxiacrilamida ou

$R^1$  é preferivelmente ciclopentiletila, [(hidroximetil)cicloexil]metila, cicloexiletila, cicloexilpropila, fluorfenetila, difluorfenetila,

clorofenetila, bromofenetila, metoxifenetila, fenilpropila, 2-metil-2-fenilpropila, naftilmetila, thieniletila ou 7-oxabicyclo[2,2,1]heptilmetila, mais preferivelmente, o composto é selecionado do grupo consistindo em:

5                   Diidrocloridrato       de       (2E)-3-(5-{{(3R)-1-(2-ciclopentiletil) - 3 - pirrolidinil}amino} - 2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida,

                  Diidrocloridrato       de       (2E)-3-(5-{{(3R)-1-(2-ciclopentiletil) - 3 - piperidinil}amino} - 2 -pirazinil)-N-  
10   hidroxiacrilamida,

                  Diidrocloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-{{(3R)-1-{{1-(hidroximetil)cicloexil}metil} -3-pirrolidinil}amino}-2-pirazinil)acrilamida,

                  Diidrocloridrato       de       (2E)-3-(5-{{(3R)-1-(2-cicloexiletil) - 3 - pirrolidinil}amino} - 2 - pirazinil)-N-  
15   hidroxiacrilamida,

                  Diidrocloridrato       de       (2E)-3-(5-{{(3R)-1-(2-cicloexiletil) - 3 - piperidinil}amino} - 2 - pirazinil)-N-hidroxiacrilamida,

20                   Diidrocloridrato       de       (2E)-3-(5-{{(3R)-1-(3-cicloexilpropil) - 3 - pirrolidinil}amino} - 2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida,

                  Diidrocloridrato       de       (2E)-3-[5-{{(3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil] - 3 - pirrolidinil}amino} - 2-pirazinil]-N-  
25   hidroxiacrilamida,

                  Diidrocloridrato       de       (2E)-3-[5-{{(3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-piperidinil}amino} - 2 - pirazinil] - N - hidroxiacrilamida,

Diidrocloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-fluorfenil)etil] - 3 - piperidinil)amino) - 2 -pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

5 Diidrocloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,4-difluorfenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Diidrocloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,6-difluorfenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

10 Diidrocloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3,4-difluorfenil)etil]-3-pirrolidinil)amino) - 2 - pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Diidrocloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,4-difluorfenil)etil]-3-piperidinil)amino) - 2 - pirazinil]-N-  
15 hidroxiacrilamida,

Diidrocloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3,4-difluorfenil)etil] - 3 - piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Diidrocloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-  
20 hidroxiacrilamida,

Diidrocloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

25 Diidrocloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil] - 3 - piperidinil)amino) - 2 -pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Diidrocloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(4-

clorofenil)etil] - 3 - piperidinil}amino) - 2 -pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Diidrocloridrato de (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(4-bromofenil)etil] - 3 - pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]-N-  
5 hidroxiacrilamida,

Diidrocloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-[5-({(3R)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]- 3 -pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrilamida,

Diidrocloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-{{(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil}amino}-2-pirazinil)acrilamida,  
10

Diidrocloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-{{(3R)-1-(2-metil-2-fenilpropil)- 3 -pirrolidinil}amino}-2-pirazinil)acrilamida,

Diidrocloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-{{(3R)-1-(1-naftilmetil) - 3 - pirrolidinil} amino} - 2 - pirazinil)acrilamida,  
15

Diidrocloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-[5-({(3R)-1-[2-(2-tienil)etil] - 3 - pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrilamida e

Diidrocloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-{{(3R)-1-(7-oxabicciclo[2,2,1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil}amino}-2-pirazinil)acrilamida e mais preferivelmente,  
20

R<sup>1</sup> é fluorfenetila, difluorfenetila ou clorofenetila e o composto é selecionado do grupo  
25 consistindo em:

Diidroclorato de (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(3-fluorfenil) etil] - 3 - pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Diidroclorato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil] - 3 - piperidinil)amino) - 2 -pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

5 Diidroclorato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-fluorfenil)etil] - 3 - piperidinil)amino) - 2 -pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Diidroclorato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,4-difluórfenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

10 Diidroclorato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,6-difluórfenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Diidroclorato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3,4-difluórfenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-  
15 hidroxiacrilamida,

Diidroclorato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,4-difluórfenil)etil] - 3 - piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

20 Diidroclorato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3,4-difluórfenil)etil] - 3 - piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Diidroclorato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

25 Diidroclorato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,4-clorofenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Diidroclorato de (2E)-3-[5-((3R)-I-[2-(2-

clorofenil)etil] - 3 - piperidinil}amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida e

Diidrocloreto de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil] - 3 - piperidinil}amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida.

As abreviaturas que se seguem são também empregadas no presente relatório descritivo: HOBT ou HOBT (1-hidroxibenzotriazol); NBS (N-bromosuccinimida); WSCD (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida); WSCD-HCl ou EDCI cloridrato de (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida); DMF (N,N-dimetilformamida); DMA (N,N-dimetilacetamida); aquosa (solução aquosa); MeOH (metanol); MeCN (acetonitrila) Et<sub>3</sub>N (triethylamina); EtOH (etanol); IPE (éter diisopropílico); tBu (t-butila); AcOEt (acetato de etila); DIEA (diisopropiletilamina); DIBAL (hidreto de diisobutilalumínio); THF (tetraidrofurano) e NaH (hidreto de sódio).

#### Método de Teste

De modo a demonstrar a utilidade do composto (I) da invenção é mostrado, a seguir, um resultado do teste farmacológico do composto representativo da presente invenção.

#### Teste 1: Determinação da atividade do inibidor de histona desacetilase

A purificação parcial da histona desacetilase humana, a preparação das [<sup>3</sup>H]acetil histonas e o ensaio para atividade da histona desacetilase foram realizados basicamente de acordo com o método conforme proposto por

Yoshida e outros, como se segue.

Purificação parcial da histona desacetilase humana

A histona desacetilase humana foi parcialmente purificada das células Jurkat da leucemia da célula T humana. As células Jurkat ( $5 \times 10^8$  células) foram suspensas em 40 mL do tampão de HDA consistindo em 15 mM de fosfato de potássio, pH 7,5, 5% de glicerol e 0,2 mM EDTA. Após homogeneização, os núcleos foram coletados por centrifugação ( $35.000 \times g$ , 10 minutos) e homogeneizados em 20 mL do mesmo tampão suplementados com 1 M  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ . O homogenato viscoso foi sonificado e clarificado por centrifugação ( $35.000 \times g$ , 10 minutos) e a desacetilase foi precipitada por elevação da concentração de  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  a 3,5 M. A proteína precipitada foi dissolvida em 10 mL do tampão de HDA e dialisada contra 4 litros do mesmo tampão. O dialisado foi então carregado em uma coluna de DEAE-celulose (Whatman DE52) (25 x 85 mm) equilibrada com o mesmo tampão e eluído com 300 mL de um gradiente linear (0-0,6 M) de NaCl. Uma máxima simples da atividade da histona desacetilase apareceu entre 0,3 e 0,4 M NaCl.

Preparação de  $[\text{}^3\text{H}]$ acetil histona

De modo a obter  $[\text{}^3\text{H}]$ histona rotulada com acetila como o substrato para o ensaio de histona desacetilase,  $1 \times 10^8$  células de Jurkat em 20 mL de meio RPMI-1640 (suplementados com 10% FBS, penicilina (50 unidades/mL) e estreptomicina (50  $\mu\text{g/mL}$ )) foram incubados com 300 MBq  $[\text{}^3\text{H}]$ acetato de sódio, na presença de 5 mM de butirato de sódio, por 30 minutos, em 5%  $\text{CO}_2$ -95% atmosfera do ar a  $37^\circ\text{C}$

em um frasco de 75 cm<sup>3</sup>, colhidos em um tubo de centrífuga (50 mL), coletados por centrifugação a 1.000 rpm por 10 minutos e lavados uma vez com salmoura de fosfato tamponada. As células lavadas foram suspensas em 15 mL de tampão de  
5 lise resfriado em gelo (10 mM Tris-HCl, 50 mM de bissulfito de sódio, Triton X-100 a 1%, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 8,6% de sacarose, pH 6,5). Após homogeneização (30 cursos), os núcleos foram coletados por centrifugação a 1.000 rpm por 10 minutos, lavados 3 vezes com 15 mL de tampão de lise, uma  
10 vez com 15 mL de tampão de lavagem resfriado com gelo (10 mM Tris-HCl, 13 mM EDTA, pH 7,4) sucessivamente. O precipitado foi suspenso em 6 mL de água resfriada em gelo, empregando um misturador, e 68 µl de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> foram adicionados à suspensão para fornecer uma concentração de 0,4 N. Após  
15 incubação a 4°C por 1 hora, a suspensão foi centrifugada por 5 minutos a 15.000 rpm e o sobrenadante foi retirado e misturado com 60 mL de acetona. Após incubação por toda a noite a -20°C, um material coagulado foi coletado por microcentrifugação, seco ao ar e armazenado a -80°C.

#### 20                    Ensaio para atividade de histona desacetilase

Para o ensaio padrão, 10 µL de [<sup>3</sup>H]histonas rotuladas com acetila foram adicionados aos 90 µL da fração de enzima e a mistura foi incubada a 25°C por 30 minutos. A reação foi parada por adição de 10 µl de HCl. O ácido  
25 acético [<sup>3</sup>H] foi extraído com 1 mL de acetato de etila e 0,9 mL da camada de solvente foi retirado em 10 mL de solução de cintilação de tolueno para determinação da radioatividade.

#### Teste 2: Determinação da atividade de inibição de

### crescimento da célula T

O teste de blastogênese de linfócito T foi realizado nas placas de microtitulação com cada poço contendo  $1,5 \times 10^5$  células esplênicas de ratos Lewis em 0,1 mL meio RPMI-1640 suplementado com 10% soro bovino fetal (FBS), 50 mM 2-mercaptoetanol, penicilina (100 unidades/mL) e estreptomicina (100 µg/mL) aos quais Concanavalina A (1 µg/mL) foi adicionada. As células foram incubadas a 37°C em uma atmosfera umidificada de 55 CO<sub>2</sub> por 72 horas. Após o período de cultura, atividades supressoras dos compostos de teste na blastogênese de linfócito T foram quantificados por Ensaio AlamarBlue (marca registrada). As amostras de teste foram dissolvidas em DMSO e adicionalmente diluídas com meio RPMI-1640 e adicionadas à cultura. As atividades dos compostos de testes foram expressas como IC<sub>50</sub>.

Os resultados daqueles testes são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Atividade inibidora de HDAC e atividade inibidora do crescimento de célula T do composto da presente invenção.

| Exemplos  | <u>Teste 1:</u><br>Atividade<br>inibidora de HDAC<br>IC <sub>50</sub> (nM) | <u>Teste 2:</u><br>Atividade inibidora do<br>crescimento da célula T<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exemplo 1 | 2,3                                                                        | 2,4                                                                                           |
| Exemplo 2 | 1,5                                                                        | 2,3                                                                                           |
| Exemplo 3 | 2,7                                                                        | 1,2                                                                                           |
| Exemplo 4 | 3,6                                                                        | 1,2                                                                                           |

|            |      |      |
|------------|------|------|
| Exemplo 5  | 3,3  | 0,93 |
| Exemplo 6  | 1,47 | 0,65 |
| Exemplo 7  | 1,5  | 0,79 |
| Exemplo 8  | 1,7  | 1,1  |
| Exemplo 9  | 1,0  | 1,8  |
| Exemplo 10 | 3,0  | 3,2  |
| Exemplo 11 | 0,95 | 4,5  |
| Exemplo 12 | 0,59 | 2,0  |
| Exemplo 13 | 1,9  | 4,7  |
| Exemplo 14 | 3,8  | 1,2  |
| Exemplo 15 | 4,4  | 6,4  |
| Exemplo 16 | 6,6  | 4,1  |
| Exemplo 17 | 3,3  | 5,0  |
| Exemplo 18 | 2,2  | 2,2  |
| Exemplo 19 | 1,6  | 1,3  |
| Exemplo 20 | 0,79 | 2,1  |
| Exemplo 21 | 0,98 | 2,4  |
| Exemplo 22 | 0,87 | 1,3  |
| Exemplo 23 | 2,0  | 1,7  |
| Exemplo 24 | 0,81 | 2,4  |
| Exemplo 25 | 1,8  | 2,2  |
| Exemplo 26 | 1,4  | 0,44 |
| Exemplo 27 | 0,92 | 0,38 |
| Exemplo 28 | 4,2  | 11   |
| Exemplo 29 | 6,5  | 3,3  |

Teste 3: Teste Ames

*Salmonella typhimurium* TA98 e TA100 que são mutante auxotrófico de histidina são tratados com uma

substancia de teste na ausência ou presença de um sistema de ativação metabólica por 20 minutos a 37°C com agitação, então a mistura de tratamento é espalhada sobre uma placa de Agar e incubada por cerca de 48 horas a 37°C. O número de colônias relevantes em cada placa é contado e um potencial para induzir mutação gênica da substância de teste é avaliado. Resultado do teste, todos os compostos dessa invenção foram negativos com relação ao Ames.

10 Teste 4: Medição da taxa de alteração de corpúsculos no sangue

Mecanismos experimentais foram administrados oralmente aos ratos (machos LEW) uma vez ao dia por 14 dias contínuos. As amostras de sangue contendo heparina e EDTA foram coletadas em 24 horas após a última administração e o número de corpúsculos de sangue diferentes foi medido por auto-hemocitômetro (Sysmex).

Tabela 2: Resultados da taxa de alteração dos corpúsculos do sangue após o composto ser administrado em 4 mg/kg

| Exemplos   | Taxa de Diminuição (%) |                           |
|------------|------------------------|---------------------------|
|            | Plaquetas              | Corpúsculos de leucócitos |
| Exemplo 1  | 18,3                   | 43,7                      |
| Exemplo 5  | 9,4                    | 40,3                      |
| Exemplo 6  | 24,3                   | 72,2                      |
| Exemplo 18 | 3,4                    | 31,7                      |
| Exemplo 19 | 14,2                   | 38,1                      |
| Exemplo 23 | 18,6                   | 64,6                      |
| Exemplo 25 | 6,2                    | 63,1                      |

Assim, a taxa de diminuição de plaquetas do composto dessa invenção foi menor que a taxa de diminuição dos corpúsculos de leucócitos, de acordo com o efeito medicinal.

5            Como resultado desses exames, foi demonstrado que os compostos dessa invenção possuem atividade inibidora HDAC e poucos efeitos colaterais.

A composição farmacêutica da presente invenção compreendendo inibidor de histona desacetilase, tal como, o  
10 composto (I) é útil como um agente terapêutico e profilático para as doenças causadas por expressão gênica anormal, tais como, transtornos inflamatórios, diabetes, complicações diabéticas, talassemia homozigota, fibrose, cirrose, leucemia promielocítica aguda (APL), infecções por  
15 protozoários, etc. Adicionalmente, o mesmo é útil como um agente antitumor ou imunossupressor, que impede a rejeição do transplante de órgãos e doenças autoimunes, conforme exemplificado a seguir:

Reações de rejeição em transplante de órgãos ou  
20 tecidos, tais como, coração, rins, fígado, medula óssea, pele, córnea, pulmão, pâncreas, intestino delgado, membros, músculos, nervos, disco intervertebral, traquéia, mioblasto, cartilagem, etc.; reações de hospedeiro versus enxerto, seguido por transplante de medula óssea; doenças autoimunes,  
25 tais como, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, tiroidite de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia gravis, diabetes do tipo I, etc.; e infecções causadas por microorganismos patogênicos (por exemplo, *Aspergillus*

*fumigatus*, *Fusarium oxysporum*).

Adicionalmente, as preparações farmacêuticas do inibidor de histona desacetilase, tais como o composto (I) são úteis para a terapia ou profilaxia das doenças que se  
5 seguem.

As doenças inflamatórias ou hiperproliferativas da pele ou manifestações cutâneas de doenças mediadas imunologicamente (por exemplo, psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato, dermatite eczematóide, dermatite  
10 seborréica, lichen planus, pênfigo, penfigóide bullous, epidermólise bullosa, urticária, angioedema, vasculitides, eritema, eosinófila dérmica, lúpus eritematoso, acne, alopecia aerata, etc.); doenças autoimunes dos olhos (por exemplo, ceratoconjuntivite, conjuntivites verais, uveíte  
15 associada à doença de Behcet, ceratite, ceratite herpética, ceratite cônica, distrofia epitelial corneana, ceratoleucoma, pênfigo ocular, úlcera de Mooren, esclerite, oftalmopatia de Grave, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, ceratoconjuntivite seca (olho seco), phlyctenule,  
20 iridociclite, sarcoidose, oftalamopatia endócrina), doenças obstrutivas reversivas das vias aéreas [asma (por exemplo, asma brônquica, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por poeira, etc.), especificamente asma crônica e inveterate (por exemplo, asma tardia, hiper-  
25 resposta das vias aéreas, etc.), bronquite, inflamações das mucosas ou vasculares (por exemplo, úlcera gástrica, lesão isquêmica ou vascular trombótica, doenças isquêmicas dos intestinos, enterite, enterocolite necrozante, lesões

intestinais associadas às queimaduras térmicas, doenças  
 mediadas por leucotrieno B4, etc.); inflamações/alergias  
 intestinais (por exemplo, doenças coeliac, proctitis,  
 gastroenterite eosinófila, mastocitose, doença de Crohn,  
 5 colite ulcerativa, etc.); doenças alérgicas relacionadas aos  
 alimentos com manifestação sintomática remota do trato  
 gastrointestinal (por exemplo, enxaqueca, rinite, eczema,  
 etc.); doenças renais (por exemplo, nefrite intestinal,  
 síndrome de Goodpasture, síndrome urêmica hemolítica,  
 10 nefropatia diabética, etc.); doenças nervosas (por exemplo,  
 miosite múltipla, síndrome de Guillain-Barré, doença de  
 Meniere, neurite múltipla, solitary neuritis, infarto  
 cerebral, doença de Alzheimer, doença de Parkinson,  
 esclerose lateral amiotrófica (ALS), radiculopatia, etc.);  
 15 doenças isquêmicas cerebrais (por exemplo, lesão da cabeça,  
 hemorragia no cérebro (por exemplo, hemorragia subaracnóide,  
 hemorragia intracerebral, etc.), trombose cerebral,  
 embolismo cerebral, parada cardíaca, AVC, ataque isquêmico  
 transitório (TIA), encefalopatia por hipertensão, etc.);  
 20 doenças endócrinas (por exemplo, hipertireoidismo, doença de  
 Basedow, etc.); doença hemática (por exemplo, aplasia de  
 hemácias pura, anemia aplástica, anemia hipoplástica,  
 púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica  
 autoimune, agranulocitose, anemia perniciosa, anemia  
 25 megaloblástica, neutrofilia, etc.); doenças ósseas (por  
 exemplo, osteoporose, etc.); doenças respiratórias (por  
 exemplo, sarcoidose, fibrose pulmonar, pneumonia  
 intersticial idiopática, etc.); doenças da pele (por

exemplo, dermatomiosite, leucoderma comum, ictiose comum, fotossensibilidade, linfoma de célula T cutâneo, etc.); doenças circulatórias (por exemplo, arteriosclerose, aterosclerose, síndrome de aortite, poliarterite nodosa, 5 miocardose, etc.); doenças do colágeno (por exemplo, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, etc.); adipose; fascite eosinofílica; doenças periodontais (por exemplo, lesão à gengiva, periodonto, osso alveolar ou substância óssea dentis, etc.); síndrome nefrótica (por 10 exemplo, glomerulonefrite, etc.); alopecia padrão masculina; alopecia senil; distrofia muscular; pioderma e síndrome de Sezary; doenças associadas à anormalidade do cromossomo (por exemplo, síndrome de Down, etc.); doença de Addison; doenças mediadas por oxigênio ativo (por exemplo, lesão ao órgão 15 [por exemplo, transtornos isquêmicos de circulação órgãos (por exemplo, coração, fígado, rins, trato digestivo, etc.) associado à prevenção, transplante, doenças isquêmicas (por exemplo, trombose, infarto cardíaco, etc.), etc.]; doenças intestinais (por exemplo, choque por endotoxina, colite 20 pseudomembranosa, colite induzida por medicamento ou radiação, etc.); doenças renais (por exemplo, insuficiência renal aguda isquêmica, falência renal crônica, etc.); doenças pulmonares (por exemplo, toxicose causada por oxigênio pulmonar ou medicamentos (por exemplo, paracort, 25 bleomicina, etc.), câncer do pulmão, enfizema pulmonar, etc.); doenças pulmonares (por exemplo, catarata, doença de armazenamento de ferro (siderose bulbi), retinite pigmentosa, placas senis, cicatriz vítrea, queimadura

corneada por álcalis, etc.); dermatite (por exemplo, eritema multiforme, dermatite bullous por imunoglobulina linear A, dermatite por cimento, etc.) e outras doenças (por exemplo, gengivite, periodontite, septicemia, pancreatite, doenças  
5 causadas por poluição ambiental (por exemplo, poluição do ar, etc.), envelhecimento, carcinógeno, carcinoma por metástase, hipobaropatia, etc.)); doenças causadas por liberação de histamina ou liberação de leucotrieno C4; restenose da artéria coronária, seguindo-se angioplastia e  
10 prevenção de adesões pós-cirúrgicas; doença autoimune e condições inflamatórias (por exemplo, edema primário da mucosa, gastrite atrófica autoimune, menopausa premadura, esterilidade do homem, diabetes melito da juventude, pênfigo comum, penfigóide, oftalmite simpática, uveíte induzida por  
15 lentes, leucopenia idiopática, hepatite crônica ativa, cirrose idiopática, lúpus eritematoso discóide, orchitis autoimune, artrite (por exemplo, deformação por artrite, etc.), policondrite, etc.); infecção por Imunodeficiência Humana (HIV), AIDS, conjuntivite alérgica; cicatriz  
20 hipertrófica, quelóide devido a trauma, queimadura ou cirurgia, hiperplasia intimal vascular, etc.

Adicionalmente, como um agente antiproliferativo, o inibidor de HDAC pode ser potencial no tratamento da doença das artérias coronárias, especificamente na prevenção  
25 da restenose em pacientes sofrendo de angiopatia coronária transluminal percutânea (PTCA).

Portanto, a composição farmacêutica da presente invenção é útil para a terapia e profilaxia das doenças do

fígado [por exemplo, doenças imunogênicas (por exemplo, doenças autoimunes crônicas do fígado, tais como, doenças autoimunes hepáticas, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, etc.), resecção parcial do fígado, necrose  
5 aguda do fígado (por exemplo, necrose causada por toxinas, hepatite virótica, choque, anoxia, etc.), hepatite B, hepatite não A e não B, hepatocirrose, falência hepática (por exemplo, hepatite fulminante, hepatite de início tardio, falência do fígado "aguda em crônica" (falência  
10 aguda do fígado em doenças crônicas do fígado, etc.), etc.), etc.].

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser empregada na forma de preparação farmacêutica, por exemplo, em uma forma sólida, semisólida ou líquida, que  
15 contém o inibidor de histona desacetilase, tal como o composto (I), como um ingrediente ativo em mistura com um veículo orgânico ou inorgânico para administrações externa, enteral ou parenteral. O ingrediente ativo pode ser composto, por exemplo, com os veículos farmacêuticamente  
20 aceitáveis, não tóxicos, comuns para comprimidos, microesferas, cápsulas, supositórios, soluções, emulsões, suspensões, injeções, ungüentos, lenimentos, colírios, loção, gel, creme e qualquer outra forma apropriada para uso.

25 Os veículos que podem ser empregados para a presente invenção incluem água, glicose, lactose, goma acácia, gelatina, manitol, pasta de amido, trissilicato de magnésio, talco, amido, queratina, sílica coloidal, amido de

batata, uréia e outros veículos apropriados para uso na fabricação das preparações em uma forma sólida, semi-sólida ou líquida. Adicionalmente, os agentes auxiliares, de estabilização, espessantes, solubilizantes e corantes além dos perfumes podem ser empregados.

Para aplicação da composição ao ser humano, é preferível aplicar o mesmo por administração intravenosa, intramuscular, tópica ou oral ou por um estente vascular, impregnado com o composto (I). Embora a dosagem da quantidade terapeuticamente eficaz do inibidor de histona desacetilase, tal como o composto (I) varie e também dependa da idade e condição de cada paciente a ser tratado, quando um paciente deve ser tratado, no caso da administração intravenosa, uma dose diária de 0,01-10 mg do inibidor de histona desacetilase, tal como o composto (I), por kg de peso humano, sendo no caso da administração intramuscular, uma dose diária de 0,1-10 mg de cada inibidor de histona desacetilase, tal como o composto da fórmula (I), por kg de peso do ser humano e no caso da administração oral, uma dose diária de 0,5-50 mg do inibidor de histona desacetilase, tal como o composto (I), por kg de peso do ser humano, sendo geralmente fornecida para tratamento.

Durante a preparação das formas de administração farmacêutica mencionadas acima, o composto (I) ou um sal do mesmo também pode ser combinado com outras substâncias imunossupressoras, por exemplo, rapamicina, ácido micofenólico, ciclosporina A, tacrolimos ou sódio brequinar.

Doravante, as reações em cada uma das Preparações

e. Exemplos para preparação do composto (I) da presente invenção são explicadas em mais detalhes. A invenção não será restrita pelas Preparações e Exemplos que se seguem de que forma for.

5                    Preparação 1

A um ácido (3-fluorfenil) acético (5 g) e cloridrato de N,O-dimetilidroxilamina (3,48 g) e HOBT (4,82 g) e WSCD-HCl (6,84g) em DMF (50 mL) foi adicionado Et3N (9,5 mL). A mistura foi agitada por 16 horas, água foi  
10 adicionada e extraída com AcOEt. A camada orgânica foi lavada com água e seca sobre MgSO<sub>4</sub>, evaporada em vácuo para fornecer 2-(3-fluorfenil)-N-metóxi-N-metilacetamida (3,92 g) como um óleo.

ESI-MS; 198 (M+H) +

15                    Os compostos que se seguem foram obtidos de maneira semelhante àquela da Preparação 1.

Preparação 2

2-(2-fluorfenil)-N-metóxi-N-metilacetamida

ESI-MS; 198 (M+H) +

20                    Preparação 3

2-(2,4-difluorfenil)-N-metóxi-N-metilacetamida

ESI-MS; 216 (M+H) +

Preparação 4

2-(2,6-difluorfenil)-N-metóxi-N-metilacetamida

25                    ESI-MS; 216 (M+H) +

Preparação 5

N-metóxi-N-metil-2-(2-tienil)acetamida

ESI-MS; 186 (M+H) +

Preparação 6

2-(3,4-difluorfenil)-N-metóxi-N-metilacetamida

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 3,11 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,76 (2H, s), 7,06-7,09 (1H, m), 7,27-7,38 (2H, m).

5

Preparação 7

A uma solução resfriada de 2-(3-fluorfenil)-N-metóxi-N-metilacetamida (613 mg) em THF (10 mL) a  $-40^\circ\text{C}$  foi adicionada, gota a gota, uma solução de 0,99M DIBAL, solução de hexano (3,14 mL) a  $-20^\circ\text{C}$  sob atmosfera de nitrogênio.

10 Após agitação por meia hora, 1N-HCl aquoso (20 mL) foi adicionado à solução de reação e a mistura foi agitada por 5 minutos. IPE foi adicionado à mistura. A camada orgânica foi lavada com 1N-HCl aquoso (20 mL) e seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e evaporada em vácuo. A uma solução do resíduo e dicloridrato  
 15 de (2E)-3-{5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil} acrilato de metila (500 mg) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) foi adicionado  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  e DIEA. A mistura foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente e foram adicionados  $\text{NaHCO}_3$  aquoso e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Após agitação por meia hora, a camada orgânica foi  
 20 evaporada em vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica empregando uma mistura de  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (20:1). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas em vácuo para fornecer acrilato de (2E)-3-{5-[(3R)-1-[2-(3-fluorfenil) til]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]metila (242 mg) como  
 25 um sólido.

ESI-MS; 371(M+H)+

Os compostos que se seguem foram obtidos de maneira semelhante àquela da Preparação 7.

Preparação 8

(2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,4-difluórfenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrilato de metila

ESI-MS; 389 (M+H)+

5 Preparação 9

(2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,6-difluórfenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrilato de metila

ESI-MS; 389 (M+H)+

Preparação 10

10 (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-tienil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrilato de metila

ESI-MS; 359 (M+H)+

Preparação 11

15 (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3,4-difluórfenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrilato de metila

ESI-MS; 389 (M+H)+

Preparação 12

20 (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3-fluórfenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]acrilato de metila

ESI-MS; 385 (M+H)+

Preparação 13

(2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-fluórfenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]acrilato de metila

ESI-MS; 385 (M+H)+

25 Preparação 14

(2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,4-difluórfenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]acrilato de metila

ESI-MS; 403 (M+H)+

Preparação 15

(2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(3,4-difluórfenil)etil]-3-piperidinil}amino)-2-pirazinil]acrilato de metila

ESI-MS; 403(M+H)+

5 Preparação 16

Uma mistura de (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(3-fluórfenil)etil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrilato de metila (235 mg) e 1N-NaOH aquoso (1,3 mL) em MeOH (4,7 mL) foi aquecida a 50°C por 3 horas. Após resfriamento, 1N-HCl (1,37 mL) foi adicionado à solução. A mistura foi evaporada e azeotropada com dioxano e tolueno para fornecer um ácido (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(3-fluórfenil)etil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrílico bruto (226 mg).

ESI-MS; 357(M+H)+

15 Os compostos que se seguem foram obtidos de maneira semelhante àquela da Preparação 16.

Preparação 17

Ácido (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(2,4-difluórfenil)etil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrílico

20 ESI-MS; 375(M+H)+

Preparação 18

Ácido (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(2,6-difluórfenil)etil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; 375(M+H)+

25 Preparação 19

Ácido (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(2-tienil)etil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; 345(M+H)+

Preparação 20

Ácido (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3,4-difluórfenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; 375 (MH-H) +

5 Preparação 21

Ácido (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3-fluórfenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; -371 (MH-H) +

Preparação 22

10 Ácido (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-fluórfenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; 371 (M+H) +

Preparação 23

15 Ácido (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,4-difluórfenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; 389 (M+H) +

Preparação 24

Ácido (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3,4-difluórfenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]acrílico

20 ESI-MS; 389 (M+H) +

Preparação 25

25 Uma mistura de ácido (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3-fluórfenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrílico (226 mg) e 2-(aminoóxi)tetraidro-2H-pirano e WSCD-HCl foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado à mistura. A camada de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi lavada com água e evaporada em vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica empregando uma mistura de CHCl<sub>3</sub>-MeOH (10:1) para

fornece (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida (160 mg) como um sólido.

ESI-MS; 456(M+H)+

5 Os compostos que se seguem foram obtidos de maneira semelhante àquela da Preparação 25.

Preparação 26

(2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,4-difluórfenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS ; 474 (M+H)+

Preparação 27

(2E)-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-tienil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrilamida

ESI-MS; -444 (M+H)+

Preparação 28

(2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,6-difluórfenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 474(M+H)+

Preparação 29

(2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3,4-difluórfenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 474(M+H)+

Preparação 30

(2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-

piperidinil}amino)- 2 -pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 470 (M+H)+

Preparação 31

5 (2E) - 3 - [5-((3R)-1-[2-(2-fluorfenil)etil]-3-piperidinil}amino)- 2 -pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 470 (M+H)+

Preparação 32

10 (2E)- 3 -[5-((3R)-1-[2-(2,4-difluórfenil)etil]-3-piperidinil}amino)- 2 -pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 488 (M+H)+

Preparação 33

15 (2E)- 3 -[5-((3R)-1-[2-(3,4-difluórfenil)etil]-3-piperidinil}amino) - 2 - pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 488 (M+H)+

Preparação 34

20 A uma suspensão de cloridrato de (2E)-3-{5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil}acrilato de metila (240 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,4 mL) foi adicionado DIEA (260 uL), 2-(dimetilamino)benzaldeído (122,6 mg) e triacetoxiboroidreto de sódio (317 mg), que foi agitado a temperatura ambiente  
25 por 15 horas. Ao que resultou foi adicionado NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado, que foi agitado por 20 minutos. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. O

resíduo foi lavado com hexano para fornecer (2E)-3-[5-  
 (((3R)-1-[2-(dimetilamino)benzil]-3-pirrolidinil)amino)-2-  
 pirazinil]acrilato de metila como um pó bege.

ESI-MS; 382 (M+H)+

5 Os compostos que se seguem foram obtidos de  
 maneira semelhante àquela da Preparação 34.

Preparação 35

(2E) - 3 - (5-{[(3R)-1-(4-flúor-3-metoxibenzil)-3-  
 pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrilato de metila

10 ESI-MS; 387 (M+H)+

Preparação 36

(2E) - 3 - (5 - {[(3R)-1-(ciclopentilmetil)-3-  
 pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrilato de metila

ESI-MS; 331 (M+H)+

15 Preparação 37

(2E)- 3 - (5-{[(3R)-1-{[1-(hidroximetil)cicloexil]  
 metil}-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrilato de metila

ESI-MS; 375 (M+H)+

Preparação 38

20 (2E)- 3 - (5-{[(3R)-1-(5-flúor-2-metoxibenzil)-3-  
 pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrilato de metila

ESI-MS; 387 (M+H)+

Preparação 39

25 A uma solução de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-  
 (dimetilamino)benzil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]  
 acrilato de metila (235 mg) em MeOH (1,9 mL) foi adicionado  
 1N NaOH aquoso (1,2 mL) a mesma sendo agitada a 55°C por 1  
 hora. A mistura de reação foi adicionado 1N-HCl aquoso (1,2

mL) e a mesma foi evaporada em vácuo para fornecer um ácido (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(dimetilamino)benzil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrílico bruto como um sólido marrom (310 mg). O mesmo foi empregado na próxima reação, sem  
5 purificação.

ESI-MS; 368 (M+H)+

Os compostos que se seguem foram obtidos de maneira semelhante àquela da Preparação 39.

Preparação 40

10 Ácido (2E)-3-(5-{[(3R)-1-(4-flúor-3-metoxibenzil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrílico

ESI-MS; 373 (M+H)+

Preparação 41

15 Ácido (2E)-3-(5-{[(3R)-1-(ciclopentilmetil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrílico

ESI-MS; 317 (M+H)+

Preparação 42

20 Ácido (2E)-3-(5-{[(3R)-1-{[1-(hidroximetil)cicloexil]metil}-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrílico

ESI-MS; 361 (M+H)+

Preparação 43

25 Ácido (2E)-3-(5-{[(3R)-1-(7-oxabicyclo[2,2,1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrílico

ESI-MS; 345 (M+H)+

Preparação 44

Ácido (2E)-3-(5-{[(3R)-1-(5-flúor-2-metoxibenzil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrílico

ESI-MS; 373 (M+H)+

Preparação 45

A uma mistura de ácido (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(dimetilamino)benzil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil] acrílico (311 mg), O-(tetraidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina  
 5 (108 mg) e HOBT (125 mg) em DMF (2,4 mL) foi adicionado WSCD (164 µL), que foi agitado a temperatura ambiente por 17 horas. Ao que resultou foi adicionado NaHCO<sub>3</sub> saturado, aquoso. A mistura foi extraída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e  
 10 evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica para fornecer (2E)- 3-[5-((3R)-1-[2-(dimetilamino)benzil]-3-pirrolidinil) amino)-2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida (195 mg) como um sólido amarelo e amorfo.

15 ESI-MS; 467 (M+H)+

Os compostos que se seguem foram obtidos de maneira semelhante àquela da Preparação 45.

Preparação 46

(2E) - 3 - (5-{[(3R)-1-(4-flúor-3-metoxibenzil)-3-  
 20 pirrolidinil]amino}- 2 -pirazinil)-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 472 (M+H)+

Preparação 47

(2E) - 3 - (5-{[(3R) - 1 - (ciclopentilmetil) - 3-  
 25 pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)-N-(tetraidro-2H-piran - 2 - ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 416 (M+H)+

Preparação 48

(2E)- 3 - (5-{[(3R)-1-{[1-(hidroximetil)cicloexil]metil}-3-pirrolidinil]amino}- 2 -pirazinil)-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 460 (M+H)+

5            Preparação 49

(2E) - 3 - (5-{[(3R)-1-(7-oxabicyclo[2,2,1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 444 (M+H)+

10           Preparação 50

(2E) - 3 - (5-{[(3R)-1-(5-flúor-2-metoxibenzil)-3-pirrolidinil]amino} - 2 -pirazinil)-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 472 (M+H)+

15           Preparação 51

A uma solução de [(3R)-1-(7-oxabicyclo [2,2,1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]carbamato de t-butila (377 mg) em AcOEt (3,8 mL) foi adicionado 4N HCl-AcOEt (3,2 mL), que foi agitado a temperatura ambiente por 5 horas. O  
20 solvente foi evaporado. O resíduo foi seco para fornecer dicloridrato de (3R)-1-(7-oxabicyclo [2,2,1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinamina (370 mg) como um amorfo laranja.

ESI-MS; 197 (MH-H)+

Preparação 52

25           A uma mistura de (2E)-3-(5-cloropirazin-2-il) acrilato de metila (242,8 mg) em DMA (1,9 mL) foi adicionado dicloridrato de (3R)-1-(7-oxabicyclo [2,2,1]hept-1-ilmetil)pirrolidin-3-amina (370 mg) e Et<sub>3</sub>N (796 µL), sendo

agitada a 100°C por 24 horas. Ao que resultou foi adicionado H<sub>2</sub>O, que foi extraído com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna  
 5 sobre gel de sílica para fornecer (2E)-3-(5-(((3R)-1-(7-oxabicyclo [2,2,1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)acrilato de etila (425 mg) como um sólido marrom.

ESI-MS; 373 (M+H)+

#### Preparação 53

10 A uma solução de 4-metilenociclohexanol (1,88g) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37,6 mL) foi adicionado N-iodosuccinimida (4,5 g) sob atmosfera de nitrogênio, que foi agitado à temperatura ambiente por 3 horas. O que resultou foi lavado com Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquoso, H<sub>2</sub>O e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre  
 15 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica para fornecer 1-(iodometil)-7-oxabicyclo [2,2,1]heptano (1,5 g) como um óleo incolor.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,60-1,81 (6H, m), 1,85-1,97  
 20 (2H, m), 3,55 (2H, s), 4,65 (1H, t, J = 5,2 Hz).

#### Preparação 54

A mistura de (3R)-3-pirrolidinilcarbamato de t-butila (500 mg), 1-(iodometil)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano (639 mg) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (742 mg) em DMF (5 mL) foi agitada a 75°C  
 25 por 32 horas. Ao que resultou foi adicionado H<sub>2</sub>O, sendo extraído com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de

sílica para fornecer [(3R)-1-(7-oxabicyclo[2,2,1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]carbamato de t-butila (416 mg) como óleo laranja.

ESI-MS; 297 (M+H)+

5            Preparação 55

Uma mistura de 1-naftaldeído (143 µl), dicloridrato (2E)-3-{5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil}acrilato de metila (260 mg) e DIEA (282 µl) em diclorometano (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 1 hora. Após isso, triacetoxiboroidreto de sódio (515 mg) foi adicionado e agitado por toda noite. Água e clorofórmio foram adicionados à mistura de reação, e camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída duas vezes com clorofórmio e a camada orgânica combinada foi lavada duas 15 vezes com água, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica para fornecer (2E)-3-(5-{[(3R)-1-(1-naftilmetil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrilato de metila (480 mg).

20            ESI-MS; 389 (M+H)+.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,65-1,75 (1H, m), 2,32-2,51 (2H, m), 2,68 -2,78 (2H, m), 2,98 (1H, dt, J = 4, 8,7Hz), 3,79 (3H, s), 4,05 (1H, d, J = 13Hz), 4,12 (1H, d, J = 13Hz), 4,44-4,52 (1H, m), 5,27 (1H, d, J = 7,2Hz), 6,67 25 (1H, d, J = 15,8Hz), 7,39-7,58 (5H, m), 7,56 (1H, d, J = 15,8Hz), 7,77-7,9 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,02 (1H, d, J = 1,4Hz), 8,26 (1H, d, J = 8Hz).

Os compostos que se seguem foram obtidos de

maneira semelhante àquela da Preparação 55.

Preparação 56

(2E) - 3 - [5-((3R) - 1 - [2-(1-naphthil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrilato de metila

5 ESI-MS; 403 (MH-H)+ .

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,72-1,82 (1H, m), 2,37-2,50 (2H, m), 2,71 -2,77 (1H, m), 2,81-2,93 (2H, m), 3,08-3,14 (1H, m) , 3,31 (2H, t, J = 8,2Hz), 3,80 (3H, s), 4,48-4,56 (1H, m), 5,35 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,70 (1H, d, J = 15,5Hz),  
10 7,36-7,42 (2H, m), 7,46-7,54 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 15,5Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,86 (1H, dd, J = 7,8 e 1,6Hz), 7,89 (1H, d, J = 1,2Hz), 8,04-8,07 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 1,2Hz).

Preparação 57

15 (2E) - 3 - (5-[(3R) - 1 - (1-naftilmetil) - 3 - pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)-N-(tetraidro-2H-piran - 2 - ilóxi)acrilamida

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,50-1,94 (7H, m), 2,34-2,6 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3-3,13 (2H, m), 3,61-3,7 (1H, m),  
20 3,96 (1H, t, J = 8,2Hz), 4,12 (1H, d, J = 12,9Hz), 4,19 (1H, d, J = 12,9Hz), 4,48-4,57 (1H, m), 5,99 (1H, br.s), 7,4-7,64 (6H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,82 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,8Hz), 8 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,6Hz).

ESI-MS; 474 (M+H)+.

25 Preparação 58

Uma mistura de (2E)-3-(5-cloro-2-pirazinil)acrilato de metila (10,00 g), (3R)-3-amino-1-pirrolidinecarboxilato de t-butila (14,01 g) e fosfato de

potássio (21,30 g) em DMA (25 mL) foi agitado a 90-95°C por 6 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após adição de água, a mistura de reação foi extraída com AcOEt. Água foi adicionada à camada orgânica e a mistura foi ajustada para  
 5 pH 8 com 1N HCl aquoso, lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por gel de sílica (cromatorex NH) (hexano-AcOEt 60:40 v/v) para fornecer (3R)-  
 3-({5-[(1E)-3-metóxi-3-oxo-1-propen-1-il]-2-pirazinil}amino)  
 10 -1-pirrolidinecarboxilato de *t*-butila como um sólido (10,64 g).

Ponto de fusão: 138-140°C.

IV (KBr): 3319, 1718, 1676, 1635, 1591, 1525 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS; 719 (2M+Na)+, 371 (M+Na)+

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,47 (9H, s), 3,80 (3H, s), 6,71 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,08 (1H, s).

O composto que se segue foi obtido de modo semelhante ao da Preparação 58.

#### Preparação 59

20 (3R)- 3-({5-[(1E)-3-metóxi-3-oxo-1-propen-1-il]-2-pirazinil}amino)-1-piperidinecarboxilato de *t*-butila.

Ponto de fusão: 153-155°C.

IV (KBr): 3342, 1695, 1631, 1593, 1531 cm<sup>-1</sup>

ESI-MS; 747 (2M+Na)+, 385 (M+Na)+

25 ESI-MS; 361 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3,70 (3H, s), 6,53 (1H, d, J = 15,49Hz), 7,58 (1H, d, J = 15,49Hz), 7,71 (1H, d, J = 6,86Hz), 8,04 (1H, s), 8,25 (1H, s).

Preparação 60

Cloridrato de N,O-dimetilidroxilamina (3,42 g) foi adicionado a uma mistura de ácido (2-clorofenil)acético (3,41 g) e WSCD (2.05 g) em diclorometano (30 mL). A mistura  
 5 foi agitada a 0-10°C por uma hora e a 20-25°C por 20 horas, lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi purificado por gel de sílica (cromatorex NH) (hexano-AcOEt 50:50 v/v) para fornecer 2-(2-clorofenil)-  
 10 N-metóxi-N-metilacetamida como um óleo (3,99 g).

ESI-MS; 238 e 236(M+Na)+, 216 e 214(M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,23 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,92 (2H, s), 7,18-7,41 (4H, m).

Os compostos que se seguem foram obtidos de  
 15 maneira semelhante àquela da Preparação 60.

Preparação 61

N-metóxi-2-(4-metoxifenil)-N-metilacetamida

ESI-MS; 232(M+Na)+, 210(M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,19 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,71  
 20 (2H, s), 3,79 (3H, s), 6,82-6,88 (2H, m), 7,18-7,25 (2H, m).

Preparação 62

2-(4-clorofenil)-N-metóxi-N-metilacetamida

Ponto de fusão: 47-49°C

IV (KBr): 1672 cm<sup>-1</sup>

25 ESI-MS; 238 e 236(MH-Na)+, 216 e 214(MH-H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,19 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,74 (2H, s), 7,09-7,31 (4H, m).

Preparação 63

2-(4-bromofenil)-N-metóxi-N-metilacetamida

Ponto de fusão: 64-66°C

IV (KBr): 1670  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS; 282 e 280 (M+Na)+, 260 e 258 (M+H)+

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,19 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,72 (2H, s), 7,14-7,22 (2H, m), 7,40-7,47 (2H, m).

#### Preparação 64

A uma suspensão de (R)-3-Boc-aminopiperidina (1,01 g), 3-fenilpropanal (817 mg) e DIEA (1,31 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (2,15g) e a  
10 mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 5 horas. Ao que resultou foi adicionado  $\text{NaHCO}_3$  saturado, aquoso (15 mL). Após agitação por 30 minutos a mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica foi lavada com água e  
15 seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, e evaporada em vácuo. O resíduo foi cromatografado em coluna sobre gel de sílica para fornecer [(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil]carbamato de t-butila (1,47g) como um cristal branco.

Ponto de fusão: 73-74,5°C.

20 IV (KBr): 3361, 1684, 1531  $\text{cm}^{-1}$

ESI-MS; 341 (M+Na)+, 319 (M+H)+

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,49 (9H, s), 7,14-7,33 (5H, m).

#### Preparação 65

A uma solução de (3R)-3-({5-[(1E)-3-metóxi-3-oxo-1-propen-1-il]-2-pirazinil}amino)-1-pirrolidinocarboxilato  
25 (10,50 g) em 1,2-dicloroetano (100 mL) foi adicionado a 4N HCl em dioxano (100 mL) e a mistura foi agitada a 20-25°C por 2 horas sob atmosfera de nitrogênio para fornecer um

sólido. O sólido foi coletado por filtração para fornecer dicloridrato de (2E)-3-{5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil}acrilato de metila (9,73 g).

ESI-MS; 249 (M+H)+

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,92-2,06 (1H, m), 2,05-2,29 (1H, m), 3,06-3,50 (4H, m), 3,71 (3H, s), 4,43-4,52 (1H, m), 6,57 (1H, d,  $J = 15,53\text{Hz}$ ), 7,60 (1H, d,  $J = 15,53\text{Hz}$ ), 8,11 (1H, s), 8,29 (1H, s) 8,47 (1H, br.s), 9,59 (1H, br.s).

10 O composto que se segue foi obtido de um modo semelhante aquele da Preparação 65.

#### Preparação 66

Dicloridrato de (2E)-3-{5-[(3R)-3-piperidinilamino]-2-pirazinil}acrilato de metila

ESI-MS; 263(M+H)+

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,50-1,96 (4H, m), 2,70-3,60 (4H, m), 3,71 (3H, s), 4,10-4,25 (1H, m), 6,56 (1H, d,  $J = 15,53\text{Hz}$ ), 7,60 (1H, d,  $J = 15,53\text{Hz}$ ), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, br.s), 8,28 (1H, s), 9,35 (1H, br.s).

#### Preparação 67

20 A uma solução de [(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil]carbamato de *t*-butila (880 mg) em AcOEt (11,3 mL) foi adicionado 4N HCl-AcOEt (8,8 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi evaporado. Diclorometano (10 mL) e bicarbonato de sódio  
25 saturado (15 mL) foi adicionado. A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada em vácuo para fornecer (3R)-1-(3-fenilpropil)-3-

piperidinamina (586 mg) como um óleo amarelo.

ESI-MS; 241 (M+Na)+, 219 (M+H)+

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,05-2,90 (15H, m), 7,02-7,32 (5H, m).

#### 5                    Preparação 68

A uma mistura de (2E)-3-(5-cloropirazin-2-il) acrilato de metila (300 mg) em DMA (1,9 mL) foi adicionado (3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinamina (495 mg) e fosfato de potássio (642 mg). A mistura de reação foi agitada a 90-  
10 95°C por 2 horas. Ao que resultou foi adicionado  $\text{H}_2\text{O}$  (7,5 mL) e o pH foi ajustado para 8,0 por 1N HCl aquoso e a mistura foi extraída duas vezes com AcOEt (3 mL, duas vezes). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo foi  
15 purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica e frações purificadas foram evaporadas. Acetona e IPE foram adicionados ao resíduo. O sólido resultante foi coletado por filtração para fornecer (2E)-3-[5-[(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]acrilato de metila (202 mg)  
20 como um sólido amarelo pálido.

Ponto de fusão: 122-123,5°C.

IV (KBr): 3230, 2939, 1714, 1637, 1595, 1527  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-MS; 403 (M+Na)+, 381 (M+H)+

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,50-2,70 (14H, m), 3,79 (3H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 5,60 (1H, br.s), 6,68 (1H, d,  $J = 15,54\text{Hz}$ ), 7,14-7,34 (5H, m), 7,58 (1H, d,  $J = 15,54\text{Hz}$ ), 7,92 (1H, s), 8,04 (1H, s).

#### Preparação 69

A uma suspensão de (2E)-3-{5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil}acrilato de metila (335 mg) em diclorometano (5 mL) foi adicionado DIEA (870  $\mu$ L) 3-fenilpropanal (157  $\mu$ L) e triacetoxiboroidreto de sódio (424 mg) e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Ao que resultou foi adicionado NaHCO<sub>3</sub> saturado, aquoso que foi agitado por 30 minutos. A mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e evaporada em vácuo. O resíduo foi cristalizado de acetona e IPE para fornecer (2E)-3-[5-[(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]acrilato de metila (183 mg) como um cristal amarelo pálido. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi cromatografado em coluna sobre gel de sílica (hexano:AcOEt=25:75) para fornecer 84 mg do produto.

Ponto de fusão: 122-123,5°C.

IV (KBr): 3230, 2939, 1714, 1637, 1595, 1527 cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS; 403(M+Na)+, 381(M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1,50-2,70 (14H, m), 3,79 (3H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 5,60 (1H, br.s), 6,68 (1H, d, J = 15,54Hz), 7,14-7,34 (5H, m), 7,58 (1H, d, J = 15,54Hz), 7,92 (1H, s), 8,04 (1H, s).

#### Preparação 70

A uma solução de (2E)-3-[5-[(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]acrilato de metila (365 mg) em MeOH (7,2 mL) foi adicionado 1N NaOH aquoso (2,4 mL) e a mistura de reação foi agitada a 50-55°C por 3 horas. 1N HCl aquoso (1,5 mL) foi adicionado à mistura

e a mistura foi evaporada em vácuo e co-evaporada com dioxano, dioxano-tolueno, e tolueno para fornecer um ácido (2E) - 3 - [5-{(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil}amino-2-pirazinil]acrílico bruto, como um sólido amarelo (365 mg).

5 ESI-MS; 367(M+H)+

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6,45 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,13-7,28 (5H, m), 7,47 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,63 (1H, d,  $J = 7,60\text{ Hz}$ ), 8,03 (1H, s), 8,18 (1H, s).

Os compostos que se seguem foram obtidos de  
10 maneira semelhante àquela da Preparação 70.

#### Preparação 71

Ácido (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; 397 e 395(M+Na)+, 375 e 373(M+H)+

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,60-1,72 (1H, m), 2,15-2,28 (1H, m), 2,45-2,94 (8H, m), 4,30-4,35 (1H, m), 6,46 (1H, d,  $J = 15,44\text{ Hz}$ ), 7,21-7,30 (2H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,47 (1H, d,  $J = 15,44\text{Hz}$ ), 7,94 (1H, d,  $J = 6,40\text{Hz}$ ), 8,02 (1H, s), 8,19 (1H, s).

#### 20 Preparação 72

Ácido (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; 397 e 395(M+Na)+, 375 e 373(M+H)+

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,60-1,1,70 (1H, m), 2,13-2,25 (1H, m), 2,42-2,85 (8H, m), 4,25-4,37 (1H, m), 6,47 (1H, d,  $J = 15,48\text{ Hz}$ ), 7,22-7,35 (4H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 15,48\text{Hz}$ ), 7,95 (1H, d,  $J = 6,48\text{Hz}$ ), 8,02 (1H, s), 8,17 (1H, s).

#### Preparação 73

Ácido (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; 369 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,60-1,70 (1H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,45-2,86 (8H, m), 3,71 (3H, s), 4,28-4,35 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 15,50Hz), 6,81-6,85 (2H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 15,50Hz), 7,97 (1H, d, J = 6,67Hz), 8,02 (1H, d), 8,18 (1H, d).

#### Preparação 74

10 Ácido (2E)-3-[5-({(3R)-I-[2-(4-bromofenil)etil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; 441 e 439 (M+Na)+, 419 e 417 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,60-1,70 (1H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,45-2,86 (8H, m), 3,71 (3H, s), 4,28-4,35 (1H, m), 15 6,47 (1H, d, J = 15,50Hz), 6,81-6,85 (2H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 15,50Hz), 7,97 (1H, d, J = 6,67Hz), 8,02 (1H, d), 8,18 (1H, d).

#### Preparação 75

20 Ácido (2E)-3-(5-({(3R)-1-(2-ciclopentiletil)-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil)acrílico

ESI-MS; 369 (M+K)+, 353 (M+Na)+, 331 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 6,46 (1H, d, J = 15,48Hz), 7,44 (1H, d, J = 15,48Hz), 7,91 (1H, d, J = 6,68Hz), 8,00 (1H, s), 8,17 (1H, s).

25 Preparação 76

Ácido (2E)-3-(5-({(3R)-1-(2-cicloexiletil)-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil)acrílico

ESI-MS; 383 (M+K)+, 367 (M+Na)+, 345 (M+H)+

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 6,46 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,47 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,97 (1H, d,  $J = 6,32\text{Hz}$ ), 8,02 (1H, s), 8,18 (1H, s).

#### Preparação 77

5           Ácido       (2E)-3-(5-{[(3R)-1-(2-ciclopentiletil)-3-piperidinil]amino}-2-pirazinil)acrílico

ESI-MS; 383(M+K)+, 367(M+Na)+, 345 (M+H)+

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 6,46 (1H, d,  $J = 15,48\text{Hz}$ ), 7,43 (1H, d,  $J = 15,48\text{Hz}$ ), 7,63 (1H, d,  $J = 7,60\text{Hz}$ ), 8,03 (1H, s), 8,16 (1H, s).

#### Preparação 78

          Ácido       (2E)-3-(5-{[(3R)-1-(2-cicloexiletil)-3-piperidinil]araino}-2-pirazinil)acrílico

ESI-MS; 397(M+K)+, 381(M+Na)+, 359 (MH-H)+

15            $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 6,45 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,43 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,56 (1H, d,  $J = 7,72\text{Hz}$ ), 8,01 (1H, s), 8,16 (1H, s).

#### Preparação 79

20           Ácido       (2E)-3-(5-{[(3R)-1-(2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrílico

ESI-MS; 399 (M+Na)+, 367(M+H)+

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,29 (6H, s), 6,45 (1H, d,  $J = 15,46\text{Hz}$ ), 7,47 (1H, d,  $J = 15,46\text{Hz}$ ), 7,99 (1H, s), 8,14 (1H, s).

25           Preparação 80

          Ácido       (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; 411 e 409 (M+Na)+, 389 e 387(M+H)+

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6,46 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,16-7,41 (4H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,64 (1H, d,  $J = 7,72\text{ Hz}$ ), 8,03 (1H, s), 8,18 (1H, s).

#### Preparação 81

5           Ácido (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-piperidinil}amino)-2-pirazinil]acrílico

ESI-MS; 411 e 409 (M+Na)+, 389 e 387 (M+H)+

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6,45 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,23-7,33 (4H, m), 7,48 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,63 (1H, d,  $J = 7,58\text{ Hz}$ ), 8,01 (1H, s), 8,18 (1H, s).

#### Preparação 82

Ácido (2E)-3-(5-({(3R)-1-(3-cicloexilpropil)-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil)acrílico

ESI-MS; 381 (M+Na)+, 359 (M+H)+

15            $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6,46 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,47 (1H, d,  $J = 15,50\text{Hz}$ ), 7,97 (1H, d,  $J = 6,56\text{Hz}$ ), 8,02 (1H, s), 8,18 (1H, s).

#### Preparação 83

A uma mistura de ácido (2E)-3-[5-({(3R)-1-[3-fenilpropil]-3-piperidinil}amino)-2-pirazinil]acrílico bruto (345 mg), O-(tetraidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (166 mg) e HOBT em diclorometano (8,6 mL) foi adicionado WSCD (271 mg), que foi agitado a temperatura ambiente por 17 horas. Água foi adicionada ao que resultou. A camada orgânica foi  
20 extraída e seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica [cromatorex NH], 5 g, hexano:AcOEt = 25:75)  
25 para fornecer (2E)-3-[5-({(3R)-1-[3-fenilpropil]-3-

piperidinil}amino) - 2 - pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi) acrilamida (277 mg) como um sólido amarelo pálido.

ESI-MS; 953 (2M+Na)+, 488 (M+Na)+, 466 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,81-0,88 (2H, m), 1,23-1,35  
 5 (2H, m), 1,50-2,10 (11H, m), 2,28 (2H, t, J = 7,24Hz), 2,55-  
 2,60 (3H, m), 2,80-2,85 (1H, m), 3,87-4,00 (2H, m), 4,90  
 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 15,20Hz), 7,13-7,19 (3H, m), 7,23-  
 7,28 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 15,20Hz), 7,46 (1H, d, J =  
 7,44Hz), 7,99 (1H, s), 8,11 (1H, s).

10 Os compostos que se seguem foram obtidos de  
 maneira semelhante àquela da Preparação 83.

#### Preparação 84

(2E) - 3 - [5-((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-  
 15 pirrolidinil}amino) - 2 -pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-  
 ilóxi)acrilamida.

Ponto de fusão: 146-148°C.

ESI-MS; 967 e 965 (2M+Na)+, 496 e 494 (M+Na)+, 474  
 e 472 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,48-1,72 (7H, m), 2,18-2,29  
 20 (1H, m), 2,42-2,92 (8H, m), 3,50-3,58 (1H, m), 3,92-4,00  
 (1H, m), 4,28-4,36 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J =  
 15,20Hz), 7,21-7,29 (2H, m), 7,36-7,42 (3H, m), 7,78 (1H, d,  
 J = 6,56 Hz), 7,98 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,18 (1H, s).

#### Preparação 85

25 (2E) - 3 - [5-((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-  
 pirrolidinil}amino)- 2 -pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-  
 ilóxi)acrilamida.

Ponto de fusão: 178-180°C.

ESI-MS; 967 e 965 (2M+Na)+, 496 e 494 (M+Na)+, 474 e 472 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2,48-2,77 (7H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 2,42-2,82 (8H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 15,22Hz), 7,24-7,34 (4H, ), 7,39 (1H, d, J = 15,22Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,60Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,18 (1H, s).

#### Preparação 86

(2E) - 3 - [5-((3R)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-pirrolidinil}amino)- 2 -pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida.

Ponto de fusão: 167-169°C

ESI-MS; 490 (M+Na)+, 468 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2,48-2,77 (7H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,42-2,84 (8H, m), 3,48-3,60 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,90-4,00 (1H, m), 4,25-4,36 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 15,20Hz), 6,80-6,85 (2H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 15,20Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,52Hz), 7,98 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,18 (1H, s).

#### Preparação 87

(2E) - 3 - [5-((3R)-1-[2-(4-bromofenil)etil]-3-pirrolidinil}amino)- 2 -pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida.

Ponto de fusão: 183-185°C.

ESI-MS; 540 e 538 (MH-Na)+, 518 e 516 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2,48-2,77 (7H, m), 2,11-2,25 (1H, m), 2,40-2,85 (8H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 2,88-4,00

(1H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 15,22Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,26Hz), 7,39 (1H, d, J = 15,22Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,26Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,28Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,18 (1H, s).

5 Preparação 88

(2E) - 3 - (5-{[(3R)-1-(2-ciclopentiletil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 468 (M+K)+, 452 (M+Na)+, 430 (M+H)+

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0,98-1,1,12 (2H, m), 1,38-1,82 (16H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,28-2,45 (4H, m), 2,60-2,74 (2H, m), 3,50-3,54 (1H, m), 3,91-4,03 (1H, m), 4,23-4,32 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 15,20Hz), 7,38 (1H, d, J = 15,20Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,42Hz), 7,97 (1H, s),  
15 8,11 (1H, s), 11,18 (1H, s).

Preparação 89

(2E) - 3 - (5-{[(3R)-1-(2-cicloexiletil) - 3 - pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

20 ESI-MS; 482 (M+K)+, 466 (M+Na)+, 444 (M+H)+

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0,80-1,95 (2H, m), 1,05-1,38 (6H, m), 1,50-1,80 (12H, m), 2,10-2,24 (1H, m), 2,30-2,45 (4H, m), 2,50-2,75 (2H, m), 3,50-3,54 (1H, m), 3,98-4,00 (1H, m), 4,22-4,34 (1H, m), 4,89 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 15,26Hz), 7,38 (1H, d, J = 15,28Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,36Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,81 (1H, s).

Preparação 90

(2E) - 3 - (5-{[(3R) - 1 - (2-ciclopentiletil)-3-

piperidinil]amino}-2-pirazinil) - N - (tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 482 (M+K)+, 446 (M+Na)+, 444 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 0,95-2,30 (25H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,50-3,58 (1H, m), 3,85-4,00 (2H, m), 4,90 (1H, s), 6,59 (1H, d, J = 15,28Hz), 7,38 (1H, d, J = 15,28Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,60Hz), 7,98 (1H, s), 8,10 (1H, s), 11,18 (1H, s).

#### Preparação 91

10 (2E) - 3 - (5-{[(3R) - 1 - (2-cicloexiletil)-3-piperidinil]amino}-2-pirazinil) - N - (tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 480 (M+Na)+, 458 (M+H)+

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 0,80-0,90 (2H, m), 1,08-2,00 (23H, m), 2,25-2,30 (2H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 2,84-2,89 (1H, m), 3,48-3,58 (1H, m), 3,85-4,00 (2H, m), 4,90 (1H, s), 6,59 (1H, d, J = 15,32Hz), 7,38 (1H, d, J = 15,32Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,58Hz), 7,98 (1H, s), 8,10 (1H, s), 11,17 (1H, s).

20 Preparação 92

(2E) - 3 - (5-{[(3R)-1-(2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)- N -(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 466 (M+H)+

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,5-2,7 (14H, m), 3,5-4,9 (4H, m), 6,59 (1H, d, J = 15,44Hz), 7,1-7,4 (6H, m), 7,59 (1H, d, J = 6,60 Hz), 7,94 (1H, s), 8,06 (1H, s), 11,17 (1H, br.s).

#### Preparação 93

(2E) - 3 - [5-({(3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-piperidinil}amino)- 2 -pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 510 e 508 (M+Na)+, 488 e 486(M+H)+

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 15,28Hz), 7,22-7,41 (5H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,56Hz), 8,00 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,18 (1H, br.s).

#### Preparação 94

10 (2E) - 3 - [5-({(3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-piperidinil}amino) - 2 - pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 510 e 508 (M+Na)+, 488 e 486(M+H)+

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 15,26Hz), 7,23-7,33 (4H,m), 7,39 (1H, d, J = 15,26 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,52Hz), 7,98 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,17 (1H, br.s).

#### Preparação 95

20 (2E) - 3 - (5-{[(3R) - 1 - (3-cicloexilpropil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil) - N -(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida

ESI-MS; 480 (M+Na)+, 458 (M+H)+

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0,81-0,85 (2H, m), 1,04-2,09 (20H, m), 2,12-2,72 (7H, m), 3,50-3,54 (1H, m), 3,94-3,97 (1H, m), 4,27-4,30 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 15,20Hz), 7,38 (1H, d, J = 15,20Hz), 7,74 (1H, d, J = 6,48Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,17 (1H, br.s).

#### Preparação 96

Uma solução de 1M DIBAL, solução de tolueno (1,65

mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de 2-(2-clorofenil)-N-metóxi-N-metilacetamida (320 mg) em THF (6 mL) a -40°C e agitada à mesma temperatura por 30 minutos. Após adição de 1N-HCl aquoso (10 mL), a mistura foi agitada a 20-  
 5 25°C por 30 minutos, extraída com IPE, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a pressão reduzida para fornecer um resíduo. A uma solução do resíduo em diclorometano (6 mL), dicloridrato de (2E)-3-{5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil}acrilato de metila (322 mg), DIEA (01,35 mL) e  
 10 triacetoxiboroidreto de sódio (424 mg) foram adicionados e a mistura foi agitada a 20-25°C por 3 horas. Após adição do carbonato de sódio hidrogênio aquoso, saturado, a mistura foi agitada à mesma temperatura por 30 minutos. Uma camada orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio  
 15 e concentrada sob pressão reduzida para fornecer (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil}amino) - 2 - pirazinil]acrilato de metila.

Ponto de fusão: 113-114,5°C.

ESI-MS; 411 e 409 (M+Na)+, 389 e 387 (M+H)+

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,60-1,70 (1H, m), 2,18-2,28 (1H, m), 2,45-2,92 (8H, m), 3,70 (3H, s), 4,31-4,35 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 15,52Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,52Hz), 7,95 (1H, d, J = 6,64Hz), 8,01 (1H, s), 8,23 (1H, s).

25 Os compostos que se seguem foram obtidos de maneira semelhante àquela da Preparação 96.

#### Preparação 97

(2E) - 3 - [5-({(3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-

pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrilato de metila.

Ponto de fusão: 123-124,5°C

ESI-MS; 411 e 409 (M+Na)+, 389 e 387 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,58-2,69 (1H, m), 2,15-2,25  
 5 (1H, m), 2,40-2,85 (8H, m), 3,70 (3H, s), 4,28-4,35 (1H, m),  
 6,52 (1H, d, J = 15,52Hz), 7,24-7,27 (2H, m), 7,30-7,34 (2H,  
 m), 7,57 (1H, d), 7,93 (1H, d, J = 6,68Hz), 8,00 (1H, s),  
 8,22 (1H, s).

#### Preparação 98

10 (2E) - 3 - [5-((3R)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-  
 pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrilato de metila.

Ponto de fusão: 138,5-140,50C

ESI-MS; 405 (M+Na)+, 383 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,60-1,70 (1H, m), 2,15-2,25  
 15 (1H, m), 2,40-2,80 (8H, m), 3,70 (3H, s), 3,71 (3H, s),  
 4,25-4,35 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 15,50Hz), 6,81-6,84 (2H,  
 m), 7,10-7,14 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,50Hz), 7,93 (1H,  
 d, J = 6,66Hz), 8,00 (1H, s), 8,22 (1H, s).

#### Preparação 99

20 (2E) - 3 - [5-((3R)-1-[2-(4-bromofenil)etil]-3-  
 pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]acrilato de metila.

Ponto de fusão: 129-130,5°C

ESI-MS; 433 e 431 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,60-1,70 (1H, m), 2,15-2,25  
 25 (1H, m), 2,42-2,82 (8H, m), 3,70 (3H, s), 4,27-4,38 (1H, m),  
 6,52 (1H, d, J = 15,52Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,43-7,47 (2H,  
 m), 7,57 (1H, d, J = 15,52Hz), 7,93 (1H, d, J = 6,64Hz),  
 8,00 (1H, s), 8,22 (1H, s).

Preparação 100

Uma solução de 1M DIBAL, solução de tolueno (21,31 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de metil ciclopentilacetato (299 mg) em éter dietílico (8,4 mL) a -  
5 30°C e agitada à mesma temperatura por 1 hora. Após adição de 1N-HCl aquoso (15 mL), a mistura foi agitada a 20-25°C por 30 minutos, extraída com éter dietílico, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. A uma solução do resíduo em  
10 diclorometano (5,6 mL), dicloridrato de (2E)-3-{5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil}acrilato de metila (450 mg), DIEA (0,49 mL) e triacetoxiboroidreto de sódio (594 mg) foram adicionados e a mistura foi agitada a 20-25°C por 3 horas. Após adição de carbonato de sódio hidrogênio, aquoso,  
15 saturado, a mistura foi agitada à mesma temperatura por 30 minutos. Uma camada orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um sólido. O sólido foi purificado por gel de sílica (cromatorex NH) (hexano-AcOEt 70:30 v/v) para fornecer  
20 um sólido (429 mg). O sólido foi triturado com acetona-IPE e coletado por filtração para fornecer (2E)-3-(5-{[(3R)-1-(2-ciclopentiletil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrilato de metila (365 mg).

ESI-MS; 345(M+H)+

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 0,97-1,14 (2H, m), 1,40-1,80 (10H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,29-2,45 (4H, m), 2,60-2,72 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,23-4,32 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 15,50Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,50Hz), 7,91 (1H, d, J =

6,68Hz), 8,00 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Os compostos que se seguem foram obtidos de maneira semelhante àquela da Preparação 100.

#### Preparação 101

5 (2E) - 3 - (5-{[(3R) - 1 - (2-cicloexiletil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrilato de metila

ESI-MS; 381(M+Na)+, 359 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,31-1,42 (1H, m), 1,01-1,35 (6H, m), 1,57-1,73 (6H, m), 2,14-2,24 (1H, m), 2,30-2,45 (4H, m), 2,60-2,74 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,25-4,34 (1H, m), 10 6,51 (1H, d, J = 15,50Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,50Hz), 7,92 (1H, d, J = 6,64Hz), 7,99 (1H, s), 8,22 (1H, s).

#### Preparação 102

15 (2E) - 3 - (5-{[(3R) - 1 - (2-ciclopentiletil)-3-piperidinil]amino}-2-pirazinil)acrilato de metila

ESI-MS; 359 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 0,99-1,11 (2H, m), 1,22-1,32 (1H, m), 1,40-1,51 (7H, m), 1,62-2,10 (7H, m), 2,25-2,29 (2H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 2,81-2,86 (1H, m), 3,70 (3H, s), 20 3,88-3,97 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 15,50Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,50Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,72Hz), 8,01 (1H, s), 8,21 (1H, s).

#### Preparação 103

25 (2E) - 3 - (5-{[(3R) - 1 - (2-cicloexiletil)-3-piperidinil]amino}-2-pirazinil)acrilato de metila

ESI-MS; 395(M+Na)+, 373(M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 0,80-1,95 (2H, m), 1,02-2,08 (17H, m), 2,25-2,30 (2H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,76-2,85

(1H, m), 3,70 (3H, s), 3,85-3,98 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 15,48Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,48Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,64Hz), 8,01 (1H, s), 8,21 (1H, s).

#### Preparação 104

5 (2E) - 3 - (5-{[(3R)-1-(2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrilato de metila

ESI-MS; 381(M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,28 (6H, s), 1,43-1,58 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,20-2,32 (2H, m), 2,42-2,53 (1H, m),  
10 2,58-2,70 (3H, m), 3,69 (3H, s), 4,12-4,22 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 15,56Hz), 7,10-7,15 (1H, m), 7,22-7,27 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 15,56Hz), 7,78 (1H, d, J = 6,72 Hz), 7,96 (1H, s), 8,17 (1H, s).

#### Preparação 105

15 (2E) - 3 - (5-{[(3R)-1-(3-cicloexilpropil)-3-pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrilato de metila

ESI-MS; -373(M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 0,78-0,88 (2H, m), 1,50-2,22 (6H, m), 1,37-1,46 (2H, m), 1,56-1,70 (6H, m), 2,15-2,23  
20 (1H, m), 2,30-2,44 (4H, m), 2,61-2,71 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,26-4,33 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 15,50Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,50Hz), 7,91 (1H, d, J = 6,68Hz), 8,00 (1H, s), 8,21 (1H, s).

#### Preparação 106

25 A uma solução resfriada de 2-clorofenilacetato de metila (388 mg) em THF (8,4 mL) a -40°C foi adicionada, gota a gota, uma solução de 1,0 M DIBAL em hexano (21,34 mL) abaixo de -30°C sob atmosfera de nitrogênio. Após agitação

por 3 horas sob  $-30^{\circ}\text{C}$ , 1N-HCl aquoso (15 mL) foi adicionado à mistura de reação. Após agitação por 30 minutos à temperatura ambiente, IPE (15 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi separada, lavada com água (15 mL), seca sobre

5  $\text{MgSO}_4$  e evaporada em vácuo. A uma solução do resíduo e dicloridrato de (2E)-3-{5-[(3R)-3-piperidinilamino]-2-pirazinil}acrilato de metila (470 mg) em diclorometano (5,6 mL) foi adicionado  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (594 mg) e DIEA (0,49 mL). A mistura foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente e

10 foram adicionados  $\text{NaHCO}_3$  aquoso e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Após agitação por meia hora, a camada orgânica foi separada, lavada com água, seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , e evaporada em vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica (hexano:AcOEt = 75:25). As frações desejadas foram coletadas e evaporadas em vácuo.

15 Cristalização a partir de IPE e hexano forneceu (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]acrilato de metila (310 mg) como um cristal amarelo pálido.

ESI-MS; 403 e 401(M+H)+

20  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1,28-1,34 (1H, m), 1,47-1,58 (1H, m), 1,68-1,78 (1H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,50-2,55 (2H, m), 2,70-2,78 (1H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,90-4,01 (1H, m), 6,51 (1H, d,  $J = 15,54\text{Hz}$ ), 7,20-7,28 (2H, m), 7,35-7,41 (2H, m), 7,578 (1H, d,  $J = 15,54\text{Hz}$ ), 7,64 (1H, d,  $J = 7,74\text{Hz}$ ), 8,02 (1H, s), 8,23 (1H, s).

25

O composto que se segue foi obtido de um modo semelhante aquele da Preparação 106.

Preparação 107

(2E) - 3 - [5-((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-piperidinil}amino)-2-pirazinil]acrilato de metila

ESI-MS; 403 e 401(M+H)+

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,27-1,35 (1H, m), 1,44-1,55 (1H, m), 1,68-1,75 (1H, m), 1,79-1,87 (1H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,50-2,54 (2H, m), 2,69-2,74 (3H, m), 2,90-2,97 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,90-3,99 (1H, m), 6,51 (1H, d,  $J = 15,44\text{Hz}$ ), 7,23-7,26 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,44\text{Hz}$ ), 7,62 (1H, d,  $J = 7,72\text{Hz}$ ), 8,01 (1H, s), 8,23 (1H, s).

Exemplo 1

Uma solução de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil] - 3 - pirrolidinil}amino) - 2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida (160 mg) em EtOH (1,6 mL) foi adicionada solução de 2N-HCl em EtOH (0,9 mL) e agitada por 3 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado em vácuo. Ao resíduo foi adicionado IPE. O sólido resultante foi coletado por filtração para fornecer dicloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida (116 mg).

ESI-MS; 372(M+H)+

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2,01-3,93 (11H, m), 6,64 (1H, d,  $J = 15\text{ Hz}$ ), 7,09-7,42 (6H, m), 8,05-8,16 (3H, m), 11,08-11,16 (1H, m).

Os compostos que se seguem foram obtidos de maneira semelhante ao Exemplo 1.

Exemplo 2

Dicloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,4-difluórfenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida

5 ESI-MS; 390 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ); 1,9-4,18 (11H, m), 6,61-8,26 (8H, m), 11,22-11,34 (1H, m).

Exemplo 3

10 Dicloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,6-difluórfenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida

ESI-MS; 390 (M+H)+

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ); 2,0-4,58 (11H, m), 6,62-6,66 (1H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,16 (1H, s), 11,24-11,39 (1H, m).

Exemplo 4

Dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-[5-((3R)-1-[2-(2-tienil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrilamida

ESI-MS; 360 (M+H)+

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ); 2,0-4,57 (11H, m), 6,61-8,23 (9H, m), 11,15-11,26 (1H, m).

Exemplo 5

25 Dicloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3,4-difluórfenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida

ESI-MS; 390 (M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ); 1,9-4,18 (11H, m), 6,63 (1H, d, J = 15 Hz), 7,14-7,43 (4H, m), 8,05-8,28 (3H, m), 11,16-

11,24 (1H, m).

#### Exemplo 6

Dicloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil] - 3 - piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-  
5 hidroxiaacrilamida

ESI-MS; 386(M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ); 1,9-4,18 (13H,m), 6,64 (1H, d, J = 15,3Hz), 7,06-7,18 (5H, m), 7,4 (1H, d, J = 15,3Hz), 8,05 (1H, s), 8,17 (1H, s), 10,92 (1H, br.s).

#### 10 Exemplo 7

Dicloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-fluorfenil)etil] - 3 - piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-  
hidroxiaacrilamida

ESI-MS; 386(M+H)+

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ); 1,9-4,18 (13H), 6,63 (1H, d, J = 15Hz), 7,17-8,16 (9H, m).

#### Exemplo 8

Dicloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2,4-difluorfenil)etil] - 3 - piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-  
20 hidroxiaacrilamida

ESI-MS; 404(M+H)+

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ); 1,98-4,18 (13H,m), 6,5-11 (8H, m).

#### Exemplo 9

25 Dicloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(3,4-difluorfenil)etil] - 3 - piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-  
hidroxiaacrilamida

ESI-MS; 404(M+H)+

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ); 1,9-4,18 (13H, m), 6,6-6,67 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,3-7,4 (3H, m), 8,0-8,1 (2H, m), 10,5-10,9 (H, m).

#### Exemplo 10

5           A       uma       solução       de       (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(dimetilamino)benzil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida (236 mg) em MeOH (3,5 mL) foi adicionada solução de 2N-HCl em EtOH (1,27 mL), que foi agitado a temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de  
10       reação foi gotejado IPE (9,4 mL), que foi agitado adicionalmente mais 1 hora. O precipitado foi filtrado para fornecer tricloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(dimetilamino)benzil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida com um pó amarelo (241 mg).

15            $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ); 2,01-2,14 (1H, m), 2,36-2,52 (1H, m), 2,93 (6H, br), 3,28 (1H, br), 3,47 (1H, br), 3,57 (1H, br), 3,66-4,92 (4H, m), 6,63 (1H, d,  $J = 15,1\text{Hz}$ ), 7,39 (1H, d,  $J = 15,1\text{Hz}$ ), 7,35-7,45 (1H, b), 7,51-7,73 (2H, m), 7,80-7,90 (1H, br, m), 8,01-8,34 (3H, m), 11,16 (1H, br).

20           ESI-MS ; 383 (M+H)+ .

Os compostos que se seguem foram obtidos de modo semelhante ao Exemplo 10.

#### Exemplo 11

25       Dicloridrato de (2E)-3-(5-((3R)-1-(4-flúor-3-metoxibenzil) - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ); 1,94-2,14 (1H, m), 2,24-2,57 (1H, m), 2,98-4,80 (10H, m), 6,62 (1H, dd,  $J = 2,0, 15,1\text{Hz}$ ),

7,11-7,18 (1H, m), 7,23-7,31 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 15,1Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,99-8,39 (3H, m), 11,45 (1H, br).

ESI-MS; 388 (M+H)+.

5 Exemplo 12

Dicloridrato de (2E)-3-(5-{[(3R)-1-(ciclopentilmetil) - 3 - pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ); 1,18-1,32 (2H, m), 1,42-1,66 (4H, m), 1,75-1,88 (2H, m), 1,96-2,09 (1H, m), 2,12-2,57 (2H, m), 2,94-5,13 (7H, m), 6,63 (1H, d, J = 15,6Hz), 7,39 (1H, d, J = 15,6Hz), 8,01-8,56 (3H, m), 10,65 (1H, br).

ESI-MS; 332 (M+H)+.

Exemplo 13

15 Dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-{[(3R)-1-{[1-(hidroximetil)cicloexil]metil}-3-pirrolidinil]amino} - 2 - pirazinil)acrilamida

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ); 1,27-1,52 (10H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,30-2,52 (1H, m), 3,10-4,11 (9H, m), 4,47-4,64 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 15,3Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,0, 15,3Hz), 8,02-8,46 (3H, m), 9,81 (1H, br).

ESI-MS; 376 (M+H)+.

Exemplo 14

25 Dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-{[(3R)-1-(7-oxabicyclo[2,2,1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino} - 2 - pirazinil)acrilamida

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ); 1,48-1,83 (8H, m), 1,99-2,11 (1H, m), 2,30-2,57 (1H, m), 3,09-4,06 (7H, m), 4,48-4,66

(2H, m), 6,65 (1H, d,  $J = 15,3\text{Hz}$ ), 7,40 (1H, d,  $J = 15,3\text{Hz}$ ),  
8,02-8,52 (3H, m), 10,68-10,91 (1H, m).

ESI-MS; 360 (M+H)+.

#### Exemplo 15

5           Dicloridrato de (2E)-3-(5-{[(3R)-1-(5-flúor-2-metoxibenzil) - 3 - pirrolidinil]amino}- 2 -pirazinil)-N-hidroxiacrilamida

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ); 1,96-2,15 (1H, m), 2,26-2,55 (1H, m), 3,07-3,81 (4H, m), 3,78-3,85 (3H, m), 4,33-4,66  
10 (3H, m), 6,64 (1H, dd,  $J = 3,1, 15,3\text{Hz}$ ), 7,07-7,17 (1H, m), 7,23-7,33 (1H, m), 7,39 (1H, d,  $J = 15,3\text{Hz}$ ), 7,55 (1H, dd,  $J = 3,1, 9,2\text{Hz}$ ), 8,00-8,43 (3H, m), 11,02 (1H, br).

ESI-MS; 388 (M+H)+.

#### Exemplo 16

15           Uma solução de (2E)-3-[5-{[(3R)-1-(1-naftilmetil)-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran- 2 -ilóxi)acrilamida (350 mg) e solução de 2N-HCl em EtOH (10 mL) foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. AcOEt (10 mL) e IPE (50 mL) foram adicionados à mistura de reação.  
20 O sólido resultante foi coletado por filtração para fornecer dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-[5-{[(3R)-1-(1-naftilmetil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]acrilamida (275 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ); 1,96-2,17 (2H, m), 2,26-2,62 (2H, m), 3,16-3,41 (2H, m), 4,42-4,67 (1H, m), 4,94 (1H, d,  $J = 2,7\text{Hz}$ ), 5 (1H, d,  $J = 2,7\text{Hz}$ ), 6,63 (1H, dd,  $J = 3,6, 7,6\text{Hz}$ ), 7,38 (1H, d,  $J = 7,6\text{Hz}$ ), 7,57-7,7 (3H, m), 7,9 (1H, t,  $J = 3,1\text{Hz}$ ), 8-8,12 (5H, m), 8,38 (1H, t,  $J = 4,1\text{Hz}$ ).

ESI-MS; 390 (M+H)+.

Exemplo 17

A uma solução de (2E)-3-[5-((3R)-1-[3-fenilpropil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida (265 mg) em EtOH (1,5 mL) foi  
 5 adicionada solução de 2N-HCl em EtOH (1,5 mL). A mistura de reação foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. IPE (1,5 mL) foi adicionado à mistura. O sólido resultante foi coletado por filtração para fornecer dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-[5-((3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil)amino]-  
 10 2-pirazinil]acrilamida (148 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 6,62 (1H, d,  $J = 15,24\text{Hz}$ ), 7,39 (1H, d,  $J = 15,24\text{Hz}$ ), 8,03 (1H, s), 8,15 (1H, s).

ESI-MS; 382 (M+H)+

Os compostos que se seguem foram obtidos de modo  
 15 semelhante ao Exemplo 17.

Exemplo 18

Dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-[5-((3R)-1-[2-(4-metoxifenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrilamida

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 1,94-2,12 (1H, m), 2,21-2,54 (1H, m), 3,73 (3H, s), 2,91-4,3 (8H, m), 4,44-4,61 (1H, m), 6,64 (1H, d,  $J = 15,2\text{Hz}$ ), 6,88-6,92 (2H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 7,4 (1H, d,  $J = 15,2\text{Hz}$ ), 8,05-8,25 (3H, m), 10,94-11,13 (1H, m).

25 ESI-MS; 384 (M+H)+.

Exemplo 19

Dicloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(4-bromofenil)etil] - 3 - pirrolidinil)amino) - 2 - pirazinil]-

N-hidroxiacrilamida

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 6,64 (1H, d,  $J = 15,24\text{Hz}$ ), 7,25-7,29 (2H, m), 6,64 (1H, d,  $J = 15,24\text{Hz}$ ), 7,25-7,55 (2H, m), 8,05-8,25 (3H, m), 11,05-11,25 (1H, br. pico).

5 ESI-MS; 434 e 432 (M+H)+

Exemplo 20

Dicloridrato de (2E)-3-(5-([(3R)-1-(2-ciclopentiletil) - 3 - pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 6,64 (1H, d,  $J = 15,28\text{Hz}$ ), 7,40 (1H, d,  $J = 15,28\text{Hz}$ ), 8,04 (1H, s), 8,16 (1H, s).

ESI-MS; 346 (M+H)+

Exemplo 21

15 Dicloridrato de (2E)-3-(5-([(3R)-1-(2-cicloexiletil) - 3 - pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 6,64 (1H, d,  $J = 15,26\text{Hz}$ ), 7,40 (1H, d,  $J = 15,26\text{Hz}$ ), 8,04 (1H, s), 8,16 (1H,

ESI-MS; 360 (M+H)+

20 Exemplo 22

A uma solução de dicloridrato de (2E)-3-[5-([(3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida (95 mg) em EtOH (1 mL) foi adicionada uma solução de 2N-HCl em EtOH (0,5 mL) e a mistura foi agitada a 20-25°C por 2 horas. Após remoção de EtOH por evaporação, IPE (2 mL) foi adicionado à mistura para fornecer um sólido. O sólido foi coletado por filtração e seco sob pressão reduzida para fornecer dicloridrato de

(2E) - 3 - [5-({(3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil} amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida (86 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 1,97-2,16 (1H, m), 2,24-2,56 (1H, m), 3,06-4,03 (8H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 6,65 (1H, d,  $J = 15,2$  Hz), 7,29-7,49 (5H, m), 8,06-8,40 (3H, m), 11,30-11,60 (1H, m).

ESI-MS; 390 e 388(M+H)+

Os compostos que se seguem foram obtidos de modo semelhante ao Exemplo 22.

10

#### Exemplo 23

Dicloridrato de (2E)-3-[5-({(3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil] - 3 - pirrolidinil} amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 1,95-2,15 (1H, m), 2,2-2,56 (1H, m), 3- 4 (8H, m), 4,45-4,63 (1H, m), 6,65 (1H, d,  $J = 15,2\text{Hz}$ ), 7,31 -7,35 (2H, m), 7,38-7,43 (3H, m), 8,04-8,40 (3H, m), 11,20- 11,40 (1H, m).

ESI-MS; 390 e 388(M+H)+

#### Exemplo 24

20

Dicloridrato de (2E)-3-(5-({(3R)-1-(2-ciclopentiletil) - 3 - piperidinil} amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 6,62 (1H, d,  $J = 15,24\text{Hz}$ ), 7,38 (1H, d,  $J = 15,24\text{Hz}$ ), 8,04 (1H, s), 8,14 (1H, s).

25

ESI-MS; 360(M+H)+

#### Exemplo 25

Dicloridrato de (2E)-3-(5-({(3R)-1-(2-cicloexiletil) - 3 - piperidinil} amino)-2-pirazinil)-N-

hidroxiacrilamida

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 6,63 (1H, d,  $J = 15,26\text{Hz}$ ),  
7,40 (1H, d,  $J = 15,26\text{Hz}$ ), 8,03 (1H, s), 8,15 (1H, s).

ESI-MS; 374 (M+H)+

5      Exemplo 26

Dicloridrato      de      (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil] - 3 - piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 1,45-1,57 (1H, m), 1,78-2,17  
10 (3H, m), 2,66-4,50 (9H, m), 6,63 (1H, d,  $J = 15,4\text{Hz}$ ), 7,30-  
7,49 (5H, m), 7,86 (1H, b.s), 8,04 (1H, s), 8,17 (1H, s),  
10,94 (1H, b.s).

ESI-MS; 404 e 402 (M+H)+

Exemplo 27

15      Dicloridrato      de      (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil] - 3 - piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 1,42-1,57 (1H, m), 1,75-2,18  
20 (3H, m), 2,65-4,46 (9H, m), 6,63 (1H, d,  $J = 15,2\text{Hz}$ ), 7,29-  
7,34 (2H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,40 (1H, d,  $J = 15,2\text{Hz}$ ),  
7,88 (1H, b.s), 8,05 (1H, s), 8,17 (1H, s), 10,92 (1H, b.s).

ESI-MS; 404 e 402 (M+H)+

Exemplo 28

25      A uma solução de dicloridrato de (2E)-3-[5-((3R)-1-[2-metil-2-fenilpropil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida (130 mg) em EtOH (0,7 mL) foi adicionada solução de 2N-HCl em EtOH (0,7 mL) e a mistura de reação foi agitada por 2 horas à temperatura

ambiente. Acetona foi adicionada à mistura e filtrada. O filtrado foi evaporado e seco para fornecer dicloridrato de (2E) - N - hidróxi-3-[5-[(3R)-1-(2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]acrilamida (108 mg).

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 1,47 (3H, s), 1,48 (3H, s), 6,63 (1H, d,  $J = 15,24\text{Hz}$ ).

ESI-MS; 382 (M+H)+

#### Exemplo 29

A uma solução de dicloridrato de (2E)-3-[5-[(3R)-1-(3-cicloexilpropil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)acrilamida (151 mg) em EtOH (0,75 mL) foi adicionada solução de 2N-HCl em EtOH (0,75 mL) e a mistura de reação foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. A mistura foi evaporada e acetona foi adicionada.

15 O sólido resultante foi coletado por filtração para fornecer dicloridrato de (2E)-3-[5-[(3R)-1-(3-cicloexilpropil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida (117 mg).

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ); 6,64 (1H, d,  $J = 15,3\text{Hz}$ ), 7,40 (1H, d,  $J = 15,3\text{Hz}$ ).

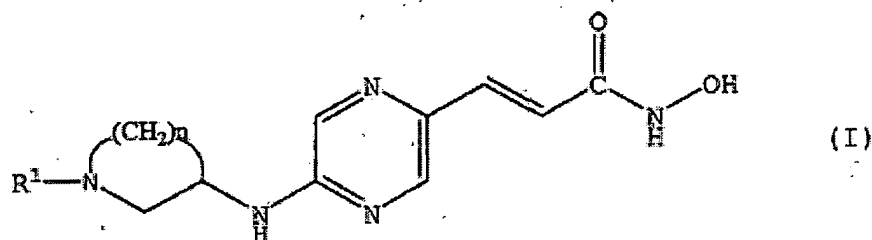
ESI-MS; 374 (M+H)+.



PI0707693-2

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto possuindo a fórmula (I) que se segue:



**CARACTERIZADO** pelo fato de que:

$R^1$  é ciclopentilmetila, ciclopentiletila, cicloexilmetila, cicloexiletila, cicloexilpropila, benzila, fenetila, fenilpropila, 2-metil-2-fenilpropila, naftilmetila, tieniletila ou 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilmetila, cada uma podendo ser substituída com um ou mais substituinte(s) selecionado(s) do grupo consistindo em flúor, cloro, bromo, metóxi, dimetilamino e hidroximetila,  $n$  é 2 ou 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^1$  é ciclopentilmetila, flúor (metóxi) benzila ou dimetilaminobenzila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

Dicloridrato de (2E)-3-(5-(((3R)-1-(ciclopentilmetil)-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida,

Tricloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(dimetilamino) benzil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-(5-(((3R)-1-(4-flúor-3-metoxibenzil)-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, e

Dicloridrato de (2E)-3-(5-(((3R)-1-(5-flúor-2-metoxibenzil)-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

$R^1$  é ciclopentiletila, [(hidroximetil) cicloexil]metila, cicloexiletila, cicloexilpropila, fluorfenetila, difluorfenetila, clorofenetila, bromofenetila, metoxifenetila, fenilpropila, 2-metil-2-fenilpropila, naftilmetila, tieniletila ou 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilmetila.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

Dicloridrato de (2E)-3-(5-(((3R)-1-(2-ciclopentiletil)-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-(5-(((3R)-1-(2-ciclopentiletil)-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-(((3R)-1-[[1-(hidroximetil)cicloexil]metila]-3-

pirrolidinil]amino}-2-pirazinil)acrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-(5-(((3R)-1-(2-cicloexiletil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida,

5 Dicloridrato de (2E)-3-(5-(((3R)-1-(2-cicloexiletil)-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-(5-(((3R)-1-(3-cicloexilpropil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

10 Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2-fluorfenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

15 Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2,4-difluorfenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2,6-difluorfenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(3,4-difluorfenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

20 Dicloridrato (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2,4-difluorfenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(3,4-difluorfenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

25 Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

30 Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(4-bromofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

35 Dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-[5-(((3R)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]acrilamida,

Dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-(((3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil)acrilamida,

Dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-(((3R)-1-(2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)acrilamida,

Dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-(((3R)-1-(1-naftilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)acrilamida,

5 Dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-[5-(((3R)-1-[2-(2-tienil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]acrilamida, e

Dicloridrato de (2E)-N-hidróxi-3-(5-(((3R)-1-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)acrilamida.

10 6. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R<sup>1</sup> é fluorfenetila, difluorfenetila ou clorofenetila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

15 Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(3-fluorfenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2-fluorfenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

20 Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2,4-difluorfenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2,6-difluorfenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

25 Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(3,4-difluorfenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2,4-difluorfenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(3,4-difluorfenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

30 Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

35 Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida e

Dicloridrato de (2E)-3-[5-(((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida.

8. Inibidor de histona desacetilase, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o composto de acordo com a reivindicação 1.

5 9. Composição farmacêutica para tratamento ou prevenção de transtornos inflamatórios, diabetes, complicações diabéticas, talassemia homozigota, fibrose, cirrose, leucemia promielocítica aguda (APL), rejeições de transplante de órgãos, doenças autoimunes, infecções protozoárias ou tumores, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende composto de acordo com a reivindicação 1.

10 10. Composição farmacêutica, **CHARACTERIZADA** pelo fato de conter o composto de acordo com a reivindicação 1, como um ingrediente ativo em associação com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável, não tóxico.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso como um medicamento.

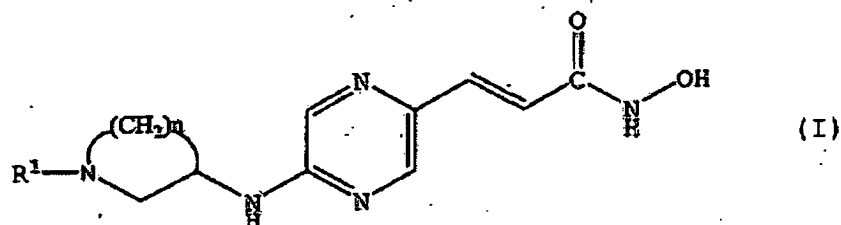
12. Método para inibição da histona desacetilase, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o emprego do composto de acordo com a reivindicação 1.

15 13. Uso do composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo fato de ser para fabricação de um medicamento para inibição da histona desacetilase.

20 14. Método para tratamento ou prevenção transtornos inflamatórios, diabetes, complicações diabéticas, talassemia homozigota, fibrose, cirrose, leucemia promielocítica aguda (APL), rejeições de transplante de órgãos, doenças autoimunes, infecções protozoárias ou tumores, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende administração de uma quantidade eficaz do composto de acordo com a reivindicação 1 a um ser humano ou um animal.

25 15. Uso do composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é para fabricação de um medicamento para tratamento ou prevenção de transtornos inflamatórios, complicações diabéticas, talassemia homozigota, fibrose, cirrose, leucemia promielocítica aguda (APL), rejeições de transplante de órgãos, doenças autoimunes, infecções protozoárias ou tumores.

30 16. Pacote comercial, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9 e uma matéria impressa declarando que a composição farmacêutica poderia ser empregada para tratamento ou prevenção de transtornos inflamatórios, diabetes, complicações diabéticas, talassemia homozigota, fibrose, cirrose, leucemia promielocítica aguda (APL), rejeições de transplante de órgãos, doenças autoimunes, infecções protozoárias ou tumores.

RESUMO"COMPOSTOS N-HIDROXIACRILAMIDA"

- A invenção se refere aos novos compostos N-hidroxiacrilamida e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos. Mais especificamente, ela se refere aos novos compostos
- 5 N-hidroxiacrilamida e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos que atuam como um inibidor da HDAC, a uma composição farmacêutica contendo os mesmos e a um método de uso dos mesmos de forma terapêutica, no tratamento e/ou prevenção de doença relacionada à HDAC.