



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

(11) PI 0409227-9 B1



(22) Data do Depósito: 06/04/2004

(45) Data de Concessão: 30/10/2018

(54) Título: "COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I)"

(51) Int.Cl.: C07C 259/10; C07D 307/85; C07D 333/70; C07D 261/10; A61K 31/165; (...).

(30) Prioridade Unionista: 07/04/2003 US 60/461,286; 21/04/2003 US 60/464,448.

(73) Titular(es): PHARMACYCLICS LLC.

(72) Inventor(es): ERIC J. VERNER; MARTIN SENDZIK; CHITRA BASKARAN; JOSEPH J. BUGGY; JAMES ROBINSON.

(86) Pedido PCT: PCT US2004010549 de 06/04/2004

(87) Publicação PCT: WO 2004/092115 de 28/10/2004

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/10/2005

(57) Resumo: "COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, INTERMEDIÁRIO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO". A presente invenção é dirigida a certos derivados de hidroxamato, que são úteis no tratamento de hepatite C. Estes compostos são também inibidores de histona deacetilase e são, portanto, úteis no tratamento de doenças associadas com a atividade histona deacetilase. Composições farmacêuticas e processos para preparar esses compostos são também descritos

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I)”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

5 Campo da Invenção

A presente invenção é dirigida a certos derivados de hidroxamato, que são úteis no tratamento de hepatite C. Estes compostos são também inibidores de histona deacetilase e são, portanto, úteis no tratamento de doenças associadas com a atividade histona deacetilase. Composições farmacêuticas e processos para a preparação destes compostos são também expostos.

Estado da Técnica

Hepatite C:

A hepatite crônica C é uma doença lentamente progressiva, que possui um impacto significativo sobre a morbidez e a mortalidade. Embora muitos pacientes, que contraem a hepatite C, venham a apresentar uma doença suave ou sub-clínica, pelo menos 80% dos indivíduos, que contraem HCV, desenvolvem infecção crônica e hepatite. Vinte a cinquenta por cento destes eventualmente progridem para a cirrose e 1-2% desenvolvem câncer de fígado (Hoofnagle, J. H.: 1997; Hepatology 26: 15S–20S). É estimado que existam 170 milhões de portadores de HCV em todo o mundo, e a doença de fígado em etapa terminal associada a HCV é agora uma causa importante do transplante de fígado. Apenas nos Estados Unidos, a hepatite C é responsável por de 8.000 a 10.000 mortes, anualmente.

No presente momento, a terapia combinada de interferon - α 2b-ribavirina é o único tratamento disponível. A resposta virológica sustentada à terapia combinada de IFN- α 2b-ribavirina ocorre em cerca de 40-45% daqueles tratados. Para aqueles pacientes que não respondem à terapia combinada de interferon- α 2b-ribavirina, não existe correntemente

alternativa para evitar o progresso da doença do fígado. Deste modo, existe uma necessidade quanto a terapias alternativas para o tratamento da infecção por HCV crônica. A presente invenção satisfaz a esta necessidade.

Histona Deacetilases:

5 O interesse em enzimas histona deacetilase (HDACs) como alvos para o desenvolvimento farmacêutico foi centralizado na função das HDACs na regulação dos genes associados com a progressão do ciclo celular e com o desenvolvimento e a progressão do câncer (revisto em Kramer et al. 2001. *Trends Endocrinol Metab.* 12: 294- 300). Vários estudos demonstraram

10 que o tratamento de várias linhagens celulares com inibidores de HDAC conduz à hiperacetilação de proteínas histona e à interrupção do ciclo celular na fase G₁ ou na transição G₂M. Os genes envolvidos no ciclo celular, que demonstram ser regulados para cima pelos inibidores de HDAC incluem p21, p 27, p53 e ciclina E. A ciclina A e a ciclina D foram relatadas como sendo

15 reguladas para baixo pelos inibidores de HDAC. Em linhagens de célula de tumor, vários estudos demonstraram que o tratamento com inibidores de HDAC podem conduzir à inibição do crescimento, à interrupção do crescimento, à diferenciação terminal e/ ou à apoptose. Estudos in vivo

20 demonstraram a inibição do crescimento de tumores e uma redução na metástase do tumor como um resultado do tratamento com inibidores de HDAC.

A ligação mais clara entre a atividade de HDAC anormal e o câncer ocorre em leucemia promielocítica aguda. Nesta condição, uma translocação cromossômica conduz à fusão do receptor do ácido retinóico

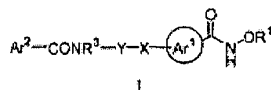
25 RAR α com as proteínas de leucemia promietocítica (PML) ou dedo de zinco de leucemia promielocítica (PLZF). Ambos PML -RAR α e PLZF-RAR α promovem a progressão da leucemia pela repressão dos genes regulados pelo ácido retinóico através do recrutamento anormal do complexo SMRT-mSin3-HDAC (Lin et al., 1998, *Nature* 391: 811-814; Grignani et al., 1998, *Nature*

391: 815-818). Embora a forma PML-RAR α da doença possa ser tratada com ácido retinóico, a forma PLZF-RAR α é resistente a este tratamento. Para um paciente com a forma resistente a ácido retinóico da doença, a adição do inibidor de HDAC butirato de sódio ao regime de dosagem conduziu à completa remissão clínica e citogênica (Warrell et al, 1998, J. Natl. Cancer Inst. 90: 1621 – 1625). Os HDACs foram também associados ao mal de Huntington (Steffan, et al., *Nature* 413: 739 – 744, “ Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine- dependent neurodegeneration in *Drosophila*”).

Em resumo, um aumento na atividade de HDAC contribui para a patologia e/ ou sintomatologia de um número de doenças. Deste modo, moléculas que inibem a atividade de HDAC são úteis como agentes terapêuticos no tratamento de tais doenças.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um primeiro aspecto, esta invenção provê um composto da Fórmula (I):



em que:

R¹ é hidrogênio ou alquila;

X é -O-, NR², ou -S(O)_n-, em que n é 0-2 e R² é hidrogênio ou alquila;

Y é alquilenos opcionalmente substituído com cicloalquila, opcionalmente fenila substituído, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, fenilalquiltio opcionalmente substituído, fenilalquilsulfonila opcionalmente substituído, hidróxi, ou fenóxi opcionalmente substituído;

Ar¹ é fenileno ou heteroarilano, em que o referido Ar¹ é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, haloalcóxi, ou

haloalquila;

R^3 é hidrogênio, alquila, hidroalquila, ou fenila
opcionalmente substituído; e

Ar^2 é arila, aralquila, aralquenila, heteroarila, heteroaralquila,
5 heteroaralquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, ou
heterocicloalquilalquila; ou

um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Em um segundo aspecto, esta invenção é dirigida a uma
composição farmacêutica, que compreende uma quantidade terapeuticamente
10 efetiva de um composto da Fórmula (I) ou de sais farmaceuticamente
aceitáveis do mesmo e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

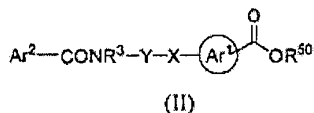
Em um terceiro aspecto, esta invenção é dirigida a um método
para o tratamento de uma doença em um animal mediado por HDAC, cujo
método compreende administrar ao animal uma composição farmacêutica,
15 que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da
Fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um
excipiente farmaceuticamente aceitável. De modo preferido, a doença é um
distúrbio proliferativo, tal que câncer e distúrbios bipolares, e o animal é um
ser humano. De modo preferido, o câncer é câncer da próstata, câncer da
20 mama, melanoma do pulmão, câncer de estômago, neuroblastoma, câncer de
cólon, câncer pancreático, câncer ovariano, linfoma da célula T, ou leucemia,
tal que leucemia mielogênica (MM) e leucemia mileogênica aguda (AML).

Em um quarto aspecto, esta invenção é dirigida a um método
para o tratamento do câncer em um animal, cujo método compreende
25 administrar ao animal uma composição farmacêutica, que compreende uma
quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da Fórmula (I) ou de um
sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente
farmaceuticamente aceitável, em combinação com terapia de radiação e
opcionalmente em combinação com um ou mais composto(s)

independentemente selecionados a partir de um modulador de receptor de estrogênio, um modulador de receptor de androgênio, um modulador de receptor retinóide, um agente citotóxico, outro agente antiproliferativo, um inibidor de prenil- proteína transferase, um inibidor de HMG- CoA redutase, um inibidor de HIV protease, um inibidor de transcriptase reversa, um inibidor de angiogênese, ou um inibidor de DNA metil transferase.

Os requerentes verificaram também que os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de hepatite C. Deste modo, em um quinto aspecto, esta invenção é dirigida a um método para o tratamento de hepatite C em um animal, que compreende administrar ao animal uma composição farmacêutica, que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um excipiente farmacêuticamente aceitável, opcionalmente em combinação com um ou mais agentes de hepatite C. De modo preferido, os agentes de hepatite C são interferon- α b2, ribavirina, e inibidores de hcv polimerase.

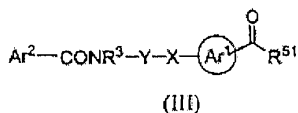
Em um sexto aspecto, esta invenção é dirigida a um intermediário da Fórmula (II):



em que H é hidrogênio ou alquila e Ar^1 , Ar^2 , R^3 , X e Y são como definidos para os compostos da Fórmula (I) acima; ou um sal dos mesmos. Preferivelmente, Ar^1 , Ar^2 , R^3 , X e Y são como definidos em modalidades preferidas dos mesmos.

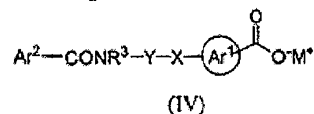
Em um sétimo aspecto, esta invenção é dirigida a um processo de preparação de um composto da Fórmula (I), que compreende:

(i) reagir um composto da Fórmula (III):



em que R^{51} é um éster hidróxi, alcóxi, halo ou succinimido com uma hidroxilamina da fórmula NH_2OR'' , em que R'' é hidrogênio, alquila, ou um grupo de proteção oxigênio; ou

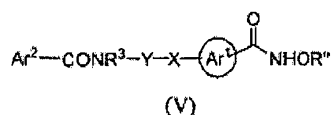
(ii) tratar um composto da Fórmula (IV):



5 em que

M^+ é um metal alcalino com um ácido; seguido pelo tratamento com NH_2OR'' , em que R'' é hidrogênio, alquila, ou um grupo de proteção oxigênio;

para fornecer um composto da Fórmula (V):



10 (iii) opcionalmente remover o grupo R'' no composto (V) para fornecer um composto da Fórmula (I), em que R^1 é hidrogênio;

(iv) opcionalmente formar um sal de adição de ácido do produto formado no Etapa (i), (ii) ou (iii) acima;

15 (v) opcionalmente formar a base livre do produto formado no Etapa (i), (ii), (iii) ou (iv) acima; ou

(vi) opcionalmente modificar qualquer um dos grupos X , Y , R^1 , R^2 , R , Ar^1 e Ar^2 no produto formado nos Etapas (i), (ii), (iii), (iv), ou (v) acima.

20 Em um oitavo aspecto, esta invenção é dirigida ao uso de um composto da Fórmula (I) ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na manufatura de um medicamento para o tratamento do câncer.

Em um nono aspecto, esta invenção é dirigida ao uso de um composto da Fórmula (I) ou (II) ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na manufatura de um medicamento para o tratamento de hepatite C.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições:

A não ser que mencionado de outro modo, os termos que se seguem usados no relatório e nas reivindicações são definidos para os propósitos deste Pedido e possuem o seguinte significado:

“Alquila” significa um radical hidrocarboneto monovalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, por exemplo metila, etila, propila, 2- propila, butila (incluindo todas as formas isoméricas), pentila (incluindo todas as formas isoméricas), e os similares.

“Alquilenos” significa um radical hidrocarboneto divalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto divalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, a não ser que mencionado de outro modo, por exemplo metileno, etileno, propileno, 1- metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, e os similares.

“Alquenileno” significa um radical hidrocarboneto divalente linear de dois a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado de três a seis átomos de carbono contendo uma ou duas ligações duplas, por exemplo, etinileno, propenileno, 2-propenileno, butenileno (incluindo todas as formas isoméricas), e os similares.

“Alquiltio” significa um radical -SR, em que R é alquila como acima definido, por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio (incluindo todas as formas isoméricas), butiltio (incluindo todas as formas isoméricas), e os similares.

“Alquilsulfinila” significa um radical -S(O)R, em que R é alquila, tal como acima definido, por exemplo, metilsulfinila, etilsulfinila, propilsulfinila (incluindo todas as formas isoméricas), e os similares.

“Alquilsulfonila” significa um radical - SO₂R, em que R é alquila, tal como acima definido, por exemplo, metilsulfonila, etilsulfonila, e

com pelo menos um, preferivelmente um ou dois, -NRN', em que R é hidrogênio, alquila, ou -CORa, em que Ra é alquila, e R' é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, ou haloalquila; ou um derivado de N-óxido ou um derivado protegido do mesmo. Preferivelmente, R e R' são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila ou CORa, em que Ra é alquila, ou um derivado de N-óxido, ou um derivado protegido, por exemplo, aminometila, metilaminoetila, 2-etilamino-2-metiletila, 1,3-diaminopropila, dimetilaminometila, dietilaminoetila, acetilaminopropila, aminometil-N-óxido, e os similares.

"Aminoalcóxi" significa um radical -OR, em que R é aminoalquila, tal como acima definido, por exemplo, 2-aminoetóxi, 2-dimetilaminopropóxi, e os similares.

"Aminocarbonila" significa um radical -CONRR, em que cada R é independentemente hidrogênio ou alquila, tal como a cima definido, por exemplo, -CONH₂, metilaminocarbonila, 2-dimetilaminocarbonila, e os similares.

"Acilamino" significa um radical -NHCOR, em que R é alquila, tal como acima definido, por exemplo, acetilamino, propionilamino, e os similares.

"Arila" significa um radical hidrocarboneto aromático monocíclico ou bicíclico monovalente, de 6 a 12 átomos no anel, por exemplo, fenila, naftila ou antracenila. A não ser que mencionado de outro modo, o anel arila é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, hidroxialquila, hidroxialquilóxi, hidroxialcoxialquila, alcoxialquiloalquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído,

heteroarila opcionalmente substituído, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, fenilcarboilamino opcionalmente substituído, heteroarilóxi opcionalmente substituído, heteroaralquilóxi opcionalmente substituído, aminoalquila, aminoalcóxi, alcoxialquila, alcoxialquilóxi, metilenodióxi, haloalcoxialquila, feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquiloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído, heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído, - alquilenos - S(O)_n-Ra (em que n é 0 a 2 e Ra é alquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, ou heteroaralquila opcionalmente substituído), - alquilenos - NHSO₂Rb (em que Rb é alquila, haloalquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquila opcionalmente substituído), - alquilenos - NHCO-Rc (em que Rc é alquila, haloalquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquila opcionalmente substituído), ou - (alquilenos)_{n1}- CONRdRe (em que n 1 é 0 ou 1, Rd e Re, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterocicloalquila opcionalmente substituído), em que a cadeia alquila no haloalcoxialquila, feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, ou aminoalquila é opcionalmente substituído com um ou dois fluoro. De modo preferido, os substituintes são independentemente metóxi, metila, etila, cloro, trifluorometila, fluoro, 2-metoxietóxi, 2-(morfolin-4-il)etóxi, piridin-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-(N,N-dimetilano)-etóxi, metoximetila, fenoximetila, 2-morfolino-4-iletila, morfolino-4-ilmetila, N,N-

átomos de halogênio, preferivelmente de um a cinco átomos de halogênio, preferivelmente flúor ou cloro, incluindo aqueles substituídos com halogênios diferentes, por exemplo, - CH₂Cl, - CF₃, - CHF₂, - CF₂CF₃, - CF(CH₃)₃, e os similares.

5 “Haloalcóxi” significa um radical -OR, em que R é haloalquila, tal como acima definido, por exemplo, - OCF₃, -OCHF₂, e os similares.

10 “Haloalcoxialquila” significa um radical - (alquilen)-OR, em que R é haloalquila, tal como acima definido, por exemplo, trifluorometiloximetila, 2,2,2-trifluoroetiloximetila, 2-trifluorometooxietila, e os similares.

15 “Hidroxialquila” significa um radical hidrocarboneto monovalente linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado de três a seis carbonos, substituído com um ou dois grupos hidróxi, contanto que, se dois grupos hidróxi estiverem presentes, eles não estão ambos no mesmo átomo de carbono. Exemplos representativos incluem, mas não estão limitados a, hidroximetila, 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, 1-(hidroximetila)-2-metilpropila, 2-hidroxibutila, 3-hidroxibutila, 4-hidroxibutila, 2,3-
20 diidroxipropila, 1- (hidroximetila)-2-hidroxietila, 2,3- diidroxibutila, 3,4-diidroxibutila e 2-(hidroximetila)-3-hidroxipropila, preferivelmente 2-hidroxietila, 2,3- diidroxipropila e 1-(hidroximetila)-2-hidroxietila.

“Hidroxialcóxi” ou “hidroxialquilóxi” significa um radical -OR, em que R é hidroxialquila, tal como acima definido.

25 “Hidroxialcoxialquila” ou “hidroxialquiloxialquila” significa um radical - (alquilen)-OR, em que R é hidroxialquila, tal como acima definido, por exemplo, hidroximetiloximetila, hidroxietiloximetila, e os similares.

“Heterocicloalquila” significa um grupo cíclico monovalente

- saturado ou insaturado de 3 a 8 átomos no anel, no qual um ou dois átomos do anel são heteroátomos selecionados a partir de N, O, ou $S(O)_n$, em que n é um inteiro de 0 a 2, os átomos do anel remanescentes sendo C. Um ou dois átomos de carbono no anel podem ser opcionalmente substituídos com um grupo -CO-. De modo mais específico, o termo heterocicloalquila inclui, mas não está limitado a, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, tetraidropirânica, tetraidroquinolinila, e tiomorfolina, e os derivados dos mesmos (formados quando o anel heterocicloalquila é substituído com um substituinte abaixo relacionado; e um N-óxido ou um derivado protegido do mesmo. O heterocicloalquila é opcionalmente fundido a arila. A não ser que mencionado de outro modo, o anel heterocicloalquila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, hidroxialquila, hidroxialquilóxi, hidroxialcoxialquila, alcoxiaquilooxialquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, fenilcarbonilamino opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquilóxi opcionalmente substituído, aminoalquila, aminoalcóxi, alcoxialquila, alcoxialquilóxi, metilenodióxi, haloalcoxialquila, feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila, heterocicloalquiloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído, heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído, -alquileno- $S(O)_n$ -Ra (em que n é 0 a 2 e Ra é alquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído), -alquileno- $NHSO_2$ -Rb (em que Rb é alquila, haloalquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, ou

heteroaralquila opcionalmente substituído), - alquilen- NHCO- Rc (em que Rc é alquila, haloalquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, ou heteroaralquila opcionalmente substituído), ou - (alquilen)_{n1} - CONRdRe (em que n1 é 0 ou 1, Rd e Re são independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, hidroxialquila, alcóxialquila, aminoalquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, ou Rd e Re, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterocicloalquila opcionalmente substituído) em que a cadeia alquila no haloalcoxialquila, feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, ou aminoalquila é opcionalmente substituído com um ou dois fluoro. De modo preferido, todos os substituintes são independentemente metóxi, metila, etila, cloro, trifluorometila, fluoro, 2- metoxietóxi, 2- (morfolin-4-il) etóxi, piridin-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2- (N,N-dimetilamino)etóxi, metoximetila, fenoximetila, 2-morfolino-4-iletila, morfolino-4-ilmetila, N, N-dimetilaminometila, i- propoximetila, ou fenoximetila.

20 “Heterocicloalquilalquila” significa um radical -(alquilen)-R, em que R é um anel heterocicloalquila, tal como acima definido, por exemplo, furanilmetila, piperazinilmetila, morfoliniletila, e os similares.

25 “Heteroarila” significa um radical aromático monocíclico ou bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos no anel, em que um ou mais, preferivelmente um, dois, ou três átomos no anel são heteroátomos selecionados a partir de N, O, ou S, os átomos do anel remanescentes sendo carbono. De modo mais específico, o termo heteroarila inclui, mas não está limitado a, piridila, pirrolila, imidazolila, tienila, furanila, indolila, quinolila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxazolila, isoxazolila, benzoxazolila,

benzotiofenila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, benzofuranila, benzopiranila, e tiazolila, e os derivados dos mesmos (formados quando o anel heterocicloalquila é substituído com um substituinte abaixo relacionado); ou um N-óxido ou um derivado protegido do mesmo. A não ser que

5 mencionado de outro modo, o anel heteroarila é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, hidroxialquila, hidroxialquilóxi, hidroxialcoxialquila, alcoxialquiloxialquila, fenila opcionalmente substituído, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, fenilcarbonilamino opcionalmente substituído, heteroarila

10 opcionalmente substituído, heteroarilóxi opcionalmente substituído, heteroaralquilóxi opcionalmente substituído, aminoalquila, aminoalcóxi, alcoxialquila, alcoxialquilóxi, metilenodióxi, haloalcoxialquila, fenilaquila opcionalmente substituído, fenilóxi opcionalmente substituído, fenilalquilóxi

15 opcionalmente substituído, feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquiloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído, heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído, - alquilenos - $S(O)_n$ -Ra (em

20 que n é 0 a 2 e Ra é alquila, hidroxialquila, haloalquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, ou heteroaralquila opcionalmente substituído), - alquilenos - $NHSO_2$ -Rb (em que Rb é alquila, haloalquila, fenila, opcionalmente substituído, fenialquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente

25 substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquila opcionalmente substituído), - alquilenos - $NHCO$ -Rc (em que Rc é alquila, haloalquila, hidroxila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquila

opcionalmente substituído), - (alquilenos) $n1$ - CONRdRf (em que $n1$ é 0 ou 1, Rd é hidrogênio ou alquila, e Rf é hidrogênio, alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroarilalquila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, ou Rd e Rf, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam heterocicloalquila opcionalmente substituído, - alquilenos - NR e-alquilenosCONRcRd (em que Rc é como acima definido e Rd e Re são independentemente hidrogênio ou alquila), ou carboxialquilaminoalquila, em que a cadeia alquila é haloalcoxialquila, feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, ou aminoalquila é opcionalmente substituído com um ou dois flúor. De modo preferido, os substituintes são independentemente metóxi, metila, etila, cloro, trifluorometila, fluoro, 2-metoxietóxi, 2-(morfolin-4-il) etóxi, piridin-3-ilmetóxi, 2- hidroxietóxi, 2- (N,N- dimetilamino) etóxi, metoximetila, fenoximetila, 2-morfolino-4-iletila, morfolino-4-ilmetila, N,N-dimetilaminometila, i-propoximetila, ou fenoximetila.

Quando o anel heteroarila é divalente, ele é referido como heteroarileno neste pedido.

“Heteroarilamino” significa um radical NHR, em que R é heteroarila, tal como acima mencionado.

“Heteroaralquenila” significa um radical - (alquenileno)-R, em que R é heteroarila, tal como acima definido.

“Metilenodióxi” significa -O-CH₂-O-.

A presente invenção também inclui as pró-drogas de compostos da Fórmula (I). O termo pró-droga tem a intenção de representar veículos ligados covalentemente, que são capazes de liberar o ingrediente ativo da Fórmula (I) quando a pró-droga é administrada a um paciente mamífero. A liberação do ingrediente ativo ocorre *in vivo*. Pró-drogas de

compostos da Fórmula (I) incluem compostos, em que um grupo hidróxi, amino, carboxílico ou similar é modificado. Exemplos de pró-drogas incluem, mas não estão limitados a ésteres (por exemplo, derivados de acetato, formato, e benzoato), carbamatos (por exemplo, N,N- dimetilaminocarbonila) de grupos funcionais hidróxi ou amino nos compostos da Fórmula (I)), amidas (por exemplo, trifluoroacetilamino, acetilamino, e os similares), e os similares. Pró-drogas de compostos da Fórmula (I) estão também dentro do escopo da presente invenção.

10 A presente invenção também inclui derivados de N-óxido e derivados protegidos dos compostos da Fórmula (I). Por exemplo, quando compostos da Fórmula (I) contêm um átomo de nitrogênio oxidável, o átomo de nitrogênio pode ser convertido a um N-óxido através de métodos bem conhecidos na técnica. Quando compostos da Fórmula (I) contêm grupos, tais que hidróxi, carbóxi, tiol, ou qualquer grupo contendo um átomo(s) de
15 nitrogênio, estes grupos podem ser protegidos com um grupo de proteção adequado. Uma lista abrangente de grupos de proteção adequados pode ser encontrada em Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., 1981, cuja exposição é incorporada a este, a título referencial, em sua totalidade. Os derivados protegidos dos compostos da Fórmula (I)
20 podem ser preparados através de métodos conhecidos na técnica.

“Fenileno” significa um radical fenila divalente.

Um “sal farmaceuticamente aceitável” de um composto significa um sal, que é farmaceuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto de origem, tais sais incluem:

25 Sais de adição de ácido, formados com ácidos inorgânicos, tais que ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e os similares; ou formados com ácidos orgânicos, tais que ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico,

5

5

20

Certos compostos da Fórmula (I) existem como tautômeros e/ou isômeros geométricos. Todos possíveis tautômeros e isômeros cis e trans,

5

10

20

25

– (alquileno)-R, em que R é fenila opcionalmente substituído, tal como acima definido, por exemplo, benzila, feniletila, e os similares.

“Fenilalquilóxi opcionalmente substituído” significa um

radical -OR, em que R é fenilalquila opcionalmente substituído, tal como acima definido, por exemplo, benzilóxi, feniletilóxi, e os similares.

“Fenilalquiltio opcionalmente substituído” significa um radical
-S-(alquileno)-R, em que R é fenila opcionalmente substituído como acima
5 definido, por exemplo, benziltio, feniletiltio, e os similares.

“Fenilalquilsulfonila opcionalmente substituído” significa um radical -SO₂-(alquilen)-R, em que R é fenila opcionalmente substituído, tal como acima definido, por exemplo benzilsulfonila, feniletilsulfonila, e os similares.

10 “Fenilalquenila opcionalmente substituído” significa um radical – (alquenileno)-R, em que R é opcionalmente substituído, tal como acima definido, por exemplo, feniletênica, fenilpropênica, e os similares.

“Fenoxialquila opcionalmente substituído” significa um radical - (alquilen)-OR, em que R é fenila opcionalmente substituído, tal
15 como acima definido, por exemplo, fenoximetila, fenoxietila, e os similares.

“Heteroarila opcionalmente substituído” significa um radical aromático monocíclico ou bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos no anel, em que um ou mais, preferivelmente um, dois ou três, átomos no anel são heteroátomos selecionados a partir de N, O, ou S, e os átomos do anel remanescentes são carbono, que é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, ciano, nitro, aminocarbonila, hidroxialquila, alcoxicarbonila, aminoalquila, fenila opcionalmente substituído, fenóxi opcionalmente substituído, carbóxi, ou heteroarila, que é opcionalmente substituído com alquila, halo, hidróxi, alcóxi, carbóxi, amino, alquilamino, ou dialquilamino, heterocicloalquila opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino ou dialquilamino, heterocicloalquila opcionalmente substituído com um ou dois

substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino ou dialquilamino, ou heteroarilamino opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino ou dialquilamino. De modo mais específico, o termo heteroarila opcionalmente substituído inclui, mas não está limitado a, pirídila, pirrolila, imidazolila, tienila, furanila, indolila, quinolila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxazolila, isoxazolila, benzoxazolila, quinolinila, isoquinolinila, benzopiranila, e tiazolila, e os derivados dos mesmos (formados quando o

5

10

anel heteroarila for substituído com um substituinte acima relacionado); ou um N-óxido ou um derivado protegido do mesmo.

“Heteroarilóxi opcionalmente substituído” significa um radical -OR, em que R é heteroarila opcionalmente substituído, tal como a cima definido, por exemplo, furanilóxi, piridinilóxi, e os similares.

15 “Heteroaralquilóxi opcionalmente substituído” significa um radical -OR, em que R é um anel heteroaralquila opcionalmente substituído, tal como abaixo definido.

20 “Heteroariloxialquila opcionalmente substituído” significa um radical -(alquileno)-OR, em que R é um anel heteroarila opcionalmente substituído, tal como acima definido.

“Heteroaralquila opcionalmente substituído” significa um radical -(alquileno)-R, em que R é um anel heteroarila opcionalmente substituído, tal como acima definido.

25 “Heterocicloalquila opcionalmente substituído” significa um grupo cíclico monovalente saturado ou insaturado de 3 a 8 átomos no anel, no qual um ou dois átomos no anel são heteroátomos selecionados a partir de N, O, ou S(O)_m, em que n um inteiro de 0 a 2, os átomos remanescentes no anel sendo C. Um ou dois átomos de carbono no anel podem ser opcionalmente substituídos com um grupo C. Um ou dois átomos de carbono no anel podem

ser opcionalmente substituídos com um grupo - CO-. De modo mais específico, o termo heterocicloalquila inclui, mas não está limitado a, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, tetraidropiranila, e tiomorfolina e os derivados dos mesmos (formados quando o anel heterocicloalquila é substituído com um substituinte abaixo relacionado); ou um N- óxido ou um derivado protegido do mesmo. O heterocicloalquila é opcionalmente fundido a arila e é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, cicloalquila, halo, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, ciano, nitro, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, aminocarbonila opcionalmente substituído, hidroxialquila, alcoxicarbonila, aminoalquila, ou carbóxi.

“Heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído” significa um radical -OR, em que R é um anel heterocicloalquila opcionalmente substituído, tal como acima definido.

“Heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído” significa um radical - (alquilen)-R, em que R é um anel heterocicloalquila opcionalmente substituído, tal como acima definido.

“Heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído” significa um radical -OR, em que R é um anel heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, tal como acima definido.

“Heterocicloalquiloxialquila opcionalmente substituído” significa um radical -(alquilen)-OR, em que R é heterocicloalquila opcionalmente substituído, tal como acima definido, por exemplo, piperidiniloximetila, pirrolidiniloxietila, e os similares.

“Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou circunstância subseqüentemente não precisa necessariamente ocorrer, e que a descrição inclui circunstâncias, em que o evento ou circunstância ocorre e casos em que não ocorre. Por exemplo, “grupo heterocicloalquila

opcionalmente mono- ou di-substituído com um grupo alquila” significa que o grupo alquila não precisa necessariamente estar presente, e que a descrição inclui situações em que o grupo heterocicloalquila é mono- ou di-substituído com um grupo alquila, e situações em que o grupo heterocicloalquila não é substituído pelo grupo alquila.

Um “veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável” significa um veículo ou excipiente, que é útil na preparação de uma composição química que é geralmente segura, não- tóxica e nem biologicamente e nem de outro modo indesejável, e inclui um veículo ou excipiente, que é aceitável para o uso veterinário, assim como para o uso farmacêutico humano. “Um veículo /excipiente farmaceuticamente aceitável”, tal como usado na especificação e reivindicações inclui tanto um como mais do que um tal excipiente.

“Tratar” ou “tratamento” de uma doença inclui:

(1) prevenir a doença, isto é, causando com que os sintomas clínicos da doença não sejam desenvolvidos em um mamífero, que pode ser exposto ou predisposto à doença, mas que não apresenta ou experimenta ainda sintomas da doença;

(2) inibir a doença, isto é, deter ou reduzir o desenvolvimento da doença ou de seus sintomas clínicos: ou

(3) aliviar a doença, isto é, causar a regressão da doença ou de seus sintomas clínicos.

O termo “tratar câncer” ou “tratamento de câncer” refere-se à administração, a um mamífero afligido com uma condição cancerosa, e refere-se a um efeito que alivia a condição cancerosa através do extermínio das células cancerosas, mas também um efeito que resulta na inibição do crescimento e/ ou metástase do câncer.

Uma “quantidade terapeuticamente efetiva” significa a quantidade de um composto da Fórmula (I), que, quando administrado a um

mamífero para o tratamento de uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento para a doença. A “quantidade terapeuticamente efetiva” irá variar dependendo do composto, da doença e da severidade e da idade, peso, etc., do mamífero a ser tratado.

5 Compostos representativos da Fórmula (I) são expostos nas Tabelas I-IV, que se seguem.

Compostos da Fórmula (I), em que R¹ e R³ são hidrogênio, Ar¹ é fenila e Ar² e Y são como definidos na Tabela I abaixo são:

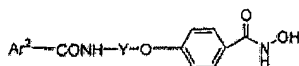


Tabela 1

Composto #	Ar ²	Y
1	fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
2	<i>trans</i> fenil-CH=H-	-CH ₂ -CH ₂ -
3	<i>trans</i> fenilciclopropila	-CH ₂ -CH ₂ -
4	<i>trans</i> 4-MeO-fenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
5	2-feniletila	-CH ₂ -CH ₂ -
6	1 <i>H</i> -indol-3-ilmetila	-CH ₂ -CH ₂ -
7	tiofen-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
8	piridin-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
9	4-bifenila	-CH ₂ -CH ₂ -
10	3-bifenila	-CH ₂ -CH ₂ -
11	5-feniltiofen-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
12	tiofen-2-ilmetila	-CH ₂ -CH ₂ -
13	naft-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
14	quinolin-6-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
15	4-feniltiazol-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
16	4- <i>terc</i> -butilfenila	-CH ₂ -CH ₂ -
17	<i>trans</i> -piridin-3-il-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
18	4-pirrol-1-ilfenila	-CH ₂ -CH ₂ -
19	4-(ciclo-hexeno-3-óxi)-fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
20	benzotiazol-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
21	benzoxazol-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
22	octaidroisoquinolin-2-ilmetila	-CH ₂ -CH ₂ -
23	4-piridin-4-il-piperazin-1-ilmetila	-CH ₂ -CH ₂ -
24	furan-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
25	4-(piridin-3-il)-fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
26	4-(piridin-2-il)-fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
27	1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
28	1 <i>H</i> -pirrol-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
29	4-(benzoilamino)-fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
30	4-(piridin-4-il)-tiazol-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -

Composto #	Ar ²	Y
31	adamantan-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
32	2,4-difluorofenila	-CH ₂ -CH ₂ -
33	<i>trans</i> 3,4-metilenodioxifenilCH=CH	-CH ₂ -CH ₂ -
34	3,4-metilenodioxifenila	-CH ₂ -CH ₂ -
35	3,4-dimetoxifenila	-CH ₂ -CH ₂ -
36	3,5-dimetoxifenila	-CH ₂ -CH ₂ -
37	3,4-difluorofenila	-CH ₂ -CH ₂ -
38	2,5-dimetilfenila	-CH ₂ -CH ₂ -
39	2,3-diclorofenila	-CH ₂ -CH ₂ -
40	2,3-dimetilfenila	-CH ₂ -CH ₂ -
41	4-cloro-2-metoxifenila	-CH ₂ -CH ₂ -
42	3-etoxifenila	-CH ₂ -CH ₂ -
43	4-metóxi-2-metilfenila	-CH ₂ -CH ₂ -
44	3-fluoro-4-metoxifenila	-CH ₂ -CH ₂ -
45	2-(tiofen-2-ilmetóxi) fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
46	3-(tiofen-2-ilmetóxi)-fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
47	2-fenilfenila	-CH ₂ -CH ₂ -
48	<i>1H</i> -indol-5-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
49	<i>1H</i> -indol-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
50	quinolin-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
51	quinolin-8-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
52	<i>1H</i> -indazol-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
53	<i>1H</i> -benzotriazol-5-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
54	isoquinolin-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
55	isoquinolin-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
56	quinoxalin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
57	naft-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
58	quinolin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
59	2-pirrol-1-il-fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
60	4-fluoronaft-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
61	<i>1H</i> -benzimidazol-5-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
62	1-metil-indol-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
63	4-MeO-quinolin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
64	3-MeO-naft-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
65	3-MeO-naft-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
66	quinolin-4-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
67	<i>trans</i> fenil-CH=C(CH ₃)-	-CH ₂ -CH ₂ -
68	2-N,N-dimetilaminometilbenzofuran-5-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
69	indolin-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
70	1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
71	<i>trans</i> 5-hidroxibenzofuran-2-il-C(CH ₃)=CH-	(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
72	<i>trans</i> 5-(10cicclopropilpiperidin-4-ilóxi) benzofuran-2-il-C(CH ₃)=CH	(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
73	Benzofuran-2-ila	-(S)-CH(2-feniletíl)-CH ₂ -
74	5-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi) benzofuran-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -

Composto #	Ar ²	Y
75	5-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-ila	(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
76	5-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-ila	(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
77	5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilóxi]benzofuran-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
78	benzofuran-2-ila	(R)-CH(benzilSO ₂ -metil)-CH ₂ -
79	benzofuran-2-ila	-(R)-CH(benzilS-metil)-CH ₂ -
80	<i>trans</i> 5-metoxibenzofuran-2-il-C(CH ₃)=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
81	1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
82	isoindolin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
83	morfolin-4-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
84	4-benzil-piperazin-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
85	(R)-3-HO-pirrolidin-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
86	piperidin-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
87	6-CH ₃ -1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
88	2-CH ₃ -indolin-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
89	6-F-2-CH ₃ -1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
90	<i>isoindolin-1-ila</i>	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
91	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
92	<i>trans</i> 4-CH ₃ O-fenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
93	4-feniltiazol-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
94	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(S)-CH(metil)-CH ₂ -
95	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(R)-CH(metil)-CH ₂ -
96	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(S)-CH(i-butil)-CH ₂ -
97	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(S)-CH(ciclo-hexil-metil)-CH ₂ -
98	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(S)-CH(i-propil)-CH ₂ -
99	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(S)-CH(benzil)-CH ₂ -
100	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(R)-CH(benzil)-CH ₂ -
101	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(R)-CH(i-butil)-CH ₂ -
102	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(R)-CH(i-propil)-CH ₂ -
103	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(RS)-CH(n-butil)-CH ₂ -
104	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(RS)-CH(4-Cl-benzil)-CH ₂ -
105	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
106	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(R)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
107	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(S)-CH(2-MeS-etil)-CH ₂ -
108	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(R)-CH(2-MeS-etil)-CH ₂ -
109	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(S)-CH(fenil)-CH ₂ -
110	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(R)-CH(fenil)-CH ₂ -
111	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(S)-CH(2-MeSO ₂ -etil)-CH ₂ -
112	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(R)-CH(2-MeSO ₂ -etil)-CH ₂ -
113	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(R)-CH(benzilSO ₂ -metil)-CH ₂ -
114	tiofen-2-ila	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
115	4-bifenila	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
116	naft-2-ila	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
117	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(R)-CH(benzil-S-metil)-CH ₂ -
118	fenila	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
119	benzila	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
120	2-feniletila	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -

Composto #	Ar ²	Y
121	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(S)-CH(hidróxi-metil)-CH ₂ -
122	4-feniltiazol-2-ila	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂
123	<i>trans</i> 4-CH ₃ O-fenil-CH=CH-	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂
124	2-N,N-dimetilaminometil-benzofuran-5-ila-	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂
125	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-®-CH ₂ -CH(CH ₃)-
126	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-(S)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
127	4-fenil-tiazol-2-ila	-®-CH ₂ -CH(CH ₃)-
128	4-fenil-tiazol-2-ila	-(S)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
129	4-bifenila	-®-CH ₂ -CH(CH ₃)-
130	<i>trans</i> 4-CH ₃ O-fenil-CH=CH-	-®-CH ₂ -CH(CH ₃)-
131	4-(2-piridin-4-iltiazol-5-il)fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
132	7-cloro-4-metilbenzofuran-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
133	4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-il]-fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
134	4-(2-piridin-4-ilaminotiazol-5-il)fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
135	4-(4-metilpiperazin-1-il) fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
136	4-(4-hidroxipiperidin-1-il) fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
137	4-(4-morfolin-4-ilmetiltiazol-2-il)fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
138	7-fluoro-4-metilbenzofurn-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
139	7-fluoro-4-(2-metoxietoximetil)-benzofuran-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
140	4-hidroquinolin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
141	7-fluoro-4-fenoximetilbenzofuran-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
143	4-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)tiazol-5-il]fenila	-CH ₂ -CH ₂ -
144	piridin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
145	3-hidroxipiridin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
146	6-hidroxipiridin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
147	6-(4-nitrofenóxi)piridin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
148	4-(2-metoxietóxi) quinolin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
149	4-(2-dimetilaminoetóxi)quinolin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
150	6-bromopiridin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
151	5-bromopiridin-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
152	4-metoxiquinolin-2-ila	(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
153	1-metoxinaft-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
154	4-metoxiquinolin-2-ila	®-CH ₂ -CH(CH ₃)-
155	5-fenilpiridin-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
156	6-benziloxipiridin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
157	6-(2-metilpropilóxi)piridin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
158	6-(2-feniletilóxi)piridin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
159	4-(3,3,3-trifluoropropilóxi)quinolin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
160	4-(3,3,3-trifluoropropilóxi)quinolin-2-ila	-(S)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
161	4-(3,3,3-trifluoropropilóxi)quinolin-2-ila	-®-CH ₂ -CH (CH ₃)-
162	<i>trans</i> 3-hidroxifenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
163	<i>trans</i> 4-hidroxifenil-CH=CH	-CH ₂ -CH ₂ -
164	3'-(2-hidroxietil)bifen-4-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
165	3'-(2-hidroxietil)bifen-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
166	2'-(2-hidroxietil)bifen-4-ila	-CH ₂ -CH ₂ -

Composto #	Ar ²	Y
167	<i>trans</i> benzofuran-2-il-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
168	2'-(2-hidroxietil)bifen-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
169	5-tiofen-3-ilpiridin-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
170	6-(4-acetilaminofenóxi)piridin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
171	6-(4-aminofenóxi)piridin-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
172	<i>trans</i> 2-metoxifenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
173	<i>trans</i> 3-metoxifenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
174	5-(4-dimetilaminofenil)piridin-3-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
175	<i>trans</i> 5-bromotiofen-2-il-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
176	<i>trans</i> furan-3-il-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
177	<i>trans</i> tiofen-3-il-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
178	<i>trans</i> tiofen-2-il-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
179	<i>trans</i> 3-tolil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
180	<i>trans</i> 4-tolil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
181	<i>trans</i> benzofuran-2-il-C(CH ₃)=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
182	<i>cis</i> benzofuran-2-il-C(CH ₃)=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
183	<i>trans</i> 4-dimetilaminofenil-CH=CH	-CH ₂ -CH ₂ -
184	<i>trans</i> indol-3-il-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
185	<i>trans</i> 2-tolil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
186	<i>trans</i> 2-hidroxifenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
187	<i>trans</i> 7-metoxibenzofuran-2-il-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
188	<i>trans</i> 7-metoxibenzofuran-2-il-CH=CH-	(<i>R</i>)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
189	<i>trans</i> 5-metoxibenzofuran-2-il-C(CH ₃)=CH-	(<i>S</i>)-CH(CH ₂ CH ₃)-CH ₂ -
190	<i>trans</i> furn-2-il-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
191	4-[4-(2-morfolin-4-iletil)tiazol-2-il]fenila	-CH ₂ -CH ₂ -

e são denominados como:

N-hidróxi-4-(2-benzenocarbonilamino-etóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-(2-*trans*-cinamoilaminoetóxi) benzamida;

5 N-hidróxi-4-(2-*trans*-2-fenilciclopropilcarbonilaminoetóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-(2-*trans*-4-metoxicinamoilaminoetóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(2-feniletílcarbonilamino) etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(1H-indol-3-ilmetílcarbonilamino) etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-(2-tiofen-2-ilcarbonilaminoetóxi) benzamida;

10 N-hidróxi-4-(2-piridin-3-ilcarbonilaminoetóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-(2-bifen-4-ilcarbonilaminoetóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-(2-bifen-3-ilcarbonilaminoetóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-feniltiofen-2-ilcarbonilamino)etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(naf-2-ilarbonilamino)etóxi]benzamida;

- N-hidróxi-4-[2-(quinolin-6-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(4-feniltiazol-2-ilcarbonilamino)etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(4-terc-butilfenilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(*trans*-3-piridin-3-ilacriloilamino) etóxi] benzamida;
 5 N-hidróxi-4-[2-(4-pirrol-1-ilfenilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(ciclo-hexeno-3-oxifenilcarboilamino)etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(benzotiazol-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-benzoxazol-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(octaidrosioquinolin-2-ilmetilcarbonilamino) etóxi]
 10 benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-ilmetilcarbonilamino) etóxi]
 benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-furan-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(4-piridin-3-ilfenilcarbonilamino)etóxi] benzamida;
 15 N-hidróxi-4-[2-(4- piridin-3-ilfenilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(benzimidazol-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(1H-pirrol-3-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4- [2-(4-benzoilaminofenilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2- (4- piridin-4-iltiazol-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 20 N-hidróxi-4-[2-(adamantan-1-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(2,4-difluorofenilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(3-*trans*-3,4-metilenodioxifenilacriloilamino)etóxi]
 benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(3,4-metilenodioxifenilcarboilamino) etóxi]benzamida;
 25 N-hidróxi-4-[2-(3,4-dimetoxifenilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(3,5-dimetoxifenilcarboilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-3,4-difluorofenilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(2,5-dimetilfenilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(2,3-diclorofenilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

- N-hidróxi-4-[2-(2,3-dimetilfenilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-cloro-2-metoxifenilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(3-etoxifenilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(4-metóxi-2-metilfenilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 5 N-hidróxi-4-[2-(3-fluoro-4-metoxifenilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(2-tiofen-2-ilmetoxifenilcarbonilamino)etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(3-tiofen-2-ilmetoxifenilcarbonilamino)etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(bifen-2-ilcarbonilamino)etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(1H-indol-5-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 10 N-hidróxi-4-[2-(1H-indol-3-ilcarbonilamino)etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(quinolin-3-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(quinolin-8-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(1H-indazol-3-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(1H-benzotriazol-5-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 15 N-hidróxi-4-[2-(isoquinolin-1-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(isoquinolin-3-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(quinoxalin-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(naft-1-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(quinolin-2-il-carbonilamino) etóxi] benzamida;
 20 N-hidróxi-4- [2-(2-pirrol-1-ilfenilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N- hidróxi-4-[2-(4-fluoronaft-1-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N- hidróxi-4-[2-(1H-benzimidazol-5-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2- (1-metilindol-3-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(4-metoxiquinazolin-2-ilcarbonilamino)etóxi]benzamida;
 25 N-hidróxi-4-[2-(3-metoxinaft-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(2-metoxinaft-1-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(quinolin-4-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(*trans*-2-metilcinamoilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(2-N,N-dimetilaminometilbenzofuran-5-ilcarbonilamino)

etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-(2-indolin-1-il-carbonilaminoetóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

5 N-hidróxi-4-{2S-[*trans*-3-(5-hidroxibenzofuran-2-il) but-2-enoilamino] butóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[*trans*-3-(5-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi) benzofuran-2-il) but-2-enoil-amino]butóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(benzofuran-2-ilcarbonilamino)-4-fenilbutóxi]benzamida;

10 N-hidróxi-4-{2-[5-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi) benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[5-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-butóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-1R-metiletóxi} benzamida;

15 N-hidróxi-4-{2-[5-(1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-ilóxi) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-[2R-(benzofuran-2-ilcarbonilamino)-3- benzilsulfonilpropóxi] benzamida;

20 N-hidróxi-4-[2R (benzofuran-2-ilcarbonilamino)-3- benziltiopropóxi] benzamida;

N- hidróxi-4-[2-(*trans*-3-(5-metoxibenzofuran-2-il) but-2-enoilcarbonilamino)-etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ilcarbonilamino)

25 etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(isoindolin-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(morfolin-1-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-benzilpiperazin-1-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(3-(*R*)-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(piperidin-1-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N- hidróxi-4-[2-(6-metil-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-ilcarbonilamino)etóxi]
benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(2-metilindolin-1-ilcarboilamino) etóxi] benzamida;

5 N-hidróxi-4-[2-(6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-ilcarbonilamino)-etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4- [2S-(isoindolin-1-ilcarbonilamino) butóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(isoindolin-1-ilcarbonilamino) butóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[3-(*trans*-cinamoilamino) propóxi] benzamida;

10 N-hidróxi-4-[3-(*trans*-4-metoxicinamoilamino) propóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[3-(4-feniltiazol-2-ilcarbonilamino) propóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(*trans*-cinamoilamino) propóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-[2R-(*trans*-cinamoilamino) propóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(*trans*-cinamoilamino)-4-metilpentóxi] benzamida;

· 15 N-hidróxi-4-[2S-(*trans*-cinamoilamino)-3-ciclo-hexilpropóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(*trans*-cinamoilamino)-3-metilbutóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2R-(*trans*-cinamoilamino)-3-fenilpropóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2R-(*trans*-cinamoilamino)-4-metilpentóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2R-(*trans*-cinamoilamino)-3-metilbutóxi] benzamida;

20 N-hidróxi-4-[2RS-(*trans*-cinamoilamino)hexilóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2RS-(*trans*-cinamoilamino)-3-(4-clorofenil) propóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(*trans*-cinamoilamino) butóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2R-(*trans*-cinamoilamino)butóxi]benzamida;

25 N-hidróxi-4-[2S- (*trans*-cinamoilamino)-4-metiltiobutóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2R-(*trans*-cinamoilamino)-4-metiltiobutóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(*trans*-cinamoilamino)-2-feniletóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2R-(*trans*-cinamoilamino)-2-feniletóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(*trans*-cinamoilamino)-4-metilsulfonilbutóxi] benzamida;

- N-hidróxi-4-[2R-(*trans*-cinamoilamino)-4-metilsulfonilbutóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2R-(*trans*-cinamoilamino)-3-benzilsulfonilpropóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2S-(tiofen-2-ilcarbonilamino)butóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2S-(bifen_4-ilcarbonilamino) butóxi] benzamida;
 5 N-hidróxi-4-[2S-naft-2-ilcarbonilamino) butóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2R-(*trans*-cinamoilamino)-3-benziltiopropóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2S-(benzenocarbonilaino) butóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2S-(benzilcarbonilamino) butóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2S-(2-feniletilcarbonilamino) butóxi] benzamida;
 10 N-hidróxi-4-[2S-(*trans*-cinamoilamino)-3-hidroxipropóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4- [2S- (4- feniltiazol-2-ilcarbonilamino) butóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4- [2S-(*trans*-4-metoxicinamoilamino) butóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4- [2S-(2-N,N-dimetilaminometilbenzofuran-5-ilcarbonilamino)
 butóxi]- benzamida;
 15 N-hidróxi-4-[2-(*trans*-cinamoilamino)-1R-metiletóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(*trans*-cinamoilamino)-1S-metiletóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(4-feniltiazol-2-ilcarbonilamino)-1R-metiletóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(4-feniltiazol-2-ilcarbonilamino)-1S- metiletóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-bifen-4-ilcarbonilamino)-1R-metiletóxi] benzamida;
 20 N-hidróxi-4-[2-*trans*-4-metoxicinamoilamino)-1R- metiletóxi}benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[4-(2-piridin-2-iltiazol-5-il) fenilcarboilamino] etóxi}
 benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(7-cloro-4-metilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]
 benzamida;
 25 N-hidróxi-4-{2-[4- (2-(4- metilpiperazin-1-il) tiazol-5-il) fenilcarbonilamino]-
 etóxi}-benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[4-(2-piridin-4-ilaminotiazol-5-il) fenilcarbonilamino]etóxi}-
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenilcarbonilamino] etóxi}

benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il) fenilcarbonilaino] etóxi}

benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[4[(4-morfolin-4-ilmetiltiazol-5-il) fenilcarbonilamino]

5 etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-[7-fluoro-4-metilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]

benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[7-fluoro-4-(2-metoxietoximetil) benzofuran-2-

ilcarbonilamino)- etóxi} benzamida;

10 N-hidróxi-4-[2-(4-hidroxiquinolin-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(7-fluoro-4-fenoximetilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]-
benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[4-(2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil) tiazol-5-il)

fenilcarbonilamino]- etóxi} benzamida;

15 N-hidróxi-4-[2-(piridin-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(3-hidroxipiridin-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(6-hidroxipiridin-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[6-(4-nitrofenóxi) piridin-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;

20 N-hidróxi-4-{2- [4-(2-metoxietóxi) quinolin-2-ilcarbonilamino] etóxi}

benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[4-(2-N,N-dimetilaminoetóxi) quinolin-2-ilcarbonilamino]

etóxi}- benzamida;

N-hidróxi-4- [2- (6-bromopiridin-2-ilcarboilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-bromopiridin-3-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

25 N-hidróxi-4-[2S- (4-metoxiquinolin-2-ilcarbonilamino) butóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(1-metoxinaft-2-ilcarbonilamino)etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-metoxiquinolin-2-ilcarbonilamino)-1 R-metiletóxi]

benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-fenilpiridin-3-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(6-benziloxipiridin-2-ilcarbonilamino)etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[6-(2-metilpropilóxi) piridin-2-ilcarbonilaino] etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[6-(2-feniletilóxi)piridin-2-ilcarboilamino] etóxi} benzamida;

5 N-hidróxi-4-{2- [4- (3,3,3,-trifluoropropilóxi) quinolin-2-ilcarbonilamino] etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[4-(3,3,3-trifluoropropilóxi) quinolin-2-ilcarbonilamino] butóxi}-benzamida;

10 N-hidróxi-4-{2- [4- (3,3,3-trifluoropropilóxi) quinolin-2-ilcarbonilamino] - 1R-metil- etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4- [2- (*trans*-3-hidroxicinamoilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4- [2-(*trans*-4-hidroxicinamoilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4- {2-[3'-(2-hidroxietyl) bifen-4-ilcarbonilamino] etóxi} benzamida;

15 N-hidróxi-4-{2-[3'-(2-hidroxietyl)bifen-4-ilcarbonilamino] etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[2'-(2-hidroxietyl) bifen-4-ilcarbonilamino]etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(*trans*-2-benzofuran-2-ilacriloilamino) etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[2'-(2-hidroxietyl) bifen-3-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(tiofen-3-il) piridin-3-ilcarbonilamino] etóxi}-benzamida;

20 N-hidróxi-4-{2-[6-(4-acetilaminofenóxi) piridin-2-ilcarbonilamino] etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[6-(4-aminofenóxi) piridin-2-ilcarbonilamino] etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(*trans*-2-metoxicinamoilamino) etóxi] benzamida;

25 N-hidróxi-4-[2-(*trans*-3-metoxicinamoilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(4-dimetilaminofenil) piridin-3-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[*trans*-3-(5-bromotiofen-2-il) acrilolamino] etóxi} benzamida;

- N-hidróxi-4-[2-[*trans*-3-furan-3-ilacriloilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(*trans*-3-tiofen-3-ilacriloilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(*trans*-tiofen-2-ilacriloilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[*trans*-3-metilcinamoilamino] etóxi} benzamida;
 5 N-hidróxi-4-{2-[*trans*-4-metilcinamoilamino] etóxi} benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[*trans*-3-(benzofuran-2-il) but-2-enoilamino] etóxi}
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[*cis*-3-benzofuran-2-il) but-2-enoilamino] etóxi} benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(*trans*-4-dimetilaminocinamoilamino) etóxi] benzamida;
 10 N-hidróxi-4-[2-(*trans*-3-indol-3-ilacriloilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[*trans*-2-metilcinamoilamino] etóxi}benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(*trans*-2-hidroxicinamoilamino] etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[*trans*-3-(7-metoxibenzofuran-2-il) acrilolamino] etóxi}
 benzamida;
 15 N-hidróxi-4-{2R-[*trans*-3-(7-metoxibenzofuran-2-il)acrilolamino] butóxi}
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{2S-[*trans*-3-(5-metoxibenzofuran-2-il) but-2-enoilamino]
 butóxi} benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(*trans*-3-furan-2-ilacriloilamino) etóxi] benzamida; e
 20 N-hidróxi-4-{2-[4-(4-(2-morfolin-4-ilet) tiazol-2-il) fenilcarbonilamino]
 etóxi}- benzamida.

Compostos da Fórmula (I), em que R¹ é hidrogênio, Ar¹ é fenila e R³, R² e Y são como definidos na Tabela II abaixo são:

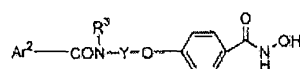


Tabela II

Composto #	R ³	Ar ²	Y
1	2-HO-etila	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
2	Fenila	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
3	CH ₃	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
4	i-propila	benzotiofen-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
5	i-propila	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
6	CH ₃	<i>trans</i> fenil-CH=CH-	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

e são denominados como:

N-hidróxi-4-(2-N-trans-cinamoil-N-hidroxiethylaminoetóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-(2-N-trans-cinamoil-N-fenilaminoetóxi) benzamida;

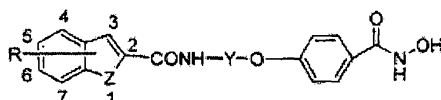
N-hidróxi-4-(2-N-trans-cinamoil-N-metilaminoetóxi)benzamida;

5 N-hidróxi-4-(2-N- benzotiofen-2-il-N-isopropilaminoetóxi) benzamida;

N-hidróxi-4- (2-N-trans-cinamoil-N-isopropilaminoetóxi) benzamida; e

N-hidróxi-4-(3-N-trans-cinamoil-N-metilaminopropóxi) benzamida.

Compostos da Fórmula (I), em que R¹ e R³ são hidrogênio, Ar¹ é fenila, Ar² e Y são como definidos na Tabela III abaixo são:



10

Tabela III

Composto #	Z	R	Y
1	S	H	-CH ₂ -CH ₂ -
2	O	H	-CH ₂ -CH ₂ -
3	NH	H	-CH ₂ -CH ₂ -
4	NMe	H	-CH ₂ -CH ₂ -
5	S	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
6	O	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
7	S	H	-(S)-CH(i-propil)-CH ₂
8	S	H	-(S)-CH(etil)-CH ₂
9	S	H	-(S)-CH(metil)-CH ₂
10	S	H	-(R)-CH(metil)-CH ₂
11	O	H	-(S)-CH(etil)-CH ₂
12	S	H	-(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
13	S	H	-(S)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
14	O	H	-(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
15	S	6-metóxi	-CH ₂ -CH ₂ -
16	S	5-metila	-CH ₂ -CH ₂ -
17	S	3-cloro	-CH ₂ -CH ₂ -
18	O	5-metila	-CH ₂ -CH ₂ -
19	O	6-metila	-CH ₂ -CH ₂ -
20	S	4-CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
21	S	5-flúor	-CH ₂ -CH ₂ -
22	S	5-metóxi	-CH ₂ -CH ₂ -
23	O	5-cloro	-CH ₂ -CH ₂ -
24	O	7-metóxi	-CH ₂ -CH ₂ -
25	O	5-metóxi	-CH ₂ -CH ₂ -
26	O	5-(2-metoxietóxi)-	-CH ₂ -CH ₂ -
27	O	5-(2-morfolin-4-iletóxi)-	-CH ₂ -CH ₂ -
28	O	5-piridin-3-ilmetóxi	-CH ₂ -CH ₂ -

Composto #	Z	R	Y
29	O	3-metila	-CH ₂ -CH ₂ -
30	S	3-metila	-CH ₂ -CH ₂ -
31	O	5-(2-hidroxietóxi)-	-CH ₂ -CH ₂ -
32	O	5-(2-N,N-dimetilaminoetóxi)-	-CH ₂ -CH ₂ -
33	O	6-CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	-CH ₂ -CH ₂ -
34	O	6-(2-morfolin-4-iletóxi)-	-CH ₂ -CH ₂ -
35	O	6-piridin-3-ilmetóxi-	-CH ₂ -CH ₂ -
36	O	3-etila	-CH ₂ -CH ₂ -
37	NH	5-flúor	-CH ₂ -CH ₂ -
38	NH	5-metóxi	-CH ₂ -CH ₂ -
39	O	3-CH ₃ OCH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -
40	O	3-fenoximetila	-CH ₂ -CH ₂ -
41	NH	5,6-dimetóxi	-CH ₂ -CH ₂ -
42	O	3-morfolino-4-ilmetila	-CH ₂ -CH ₂ -
43	O	3-N,N-dimetilaminometila	-CH ₂ -CH ₂ -
44	O	3-i-propoximetila	-CH ₂ -CH ₂ -
45	O	7-fenoximetila	-CH ₂ -CH ₂ -
46	O	7-CH ₃ OCH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -
47	O	7-morfolino-4-ilmetila	-CH ₂ -CH ₂ -
48	O	7-N,N-dimetilaminometila	-CH ₂ -CH ₂ -
49	S	5-metila	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
50	S	6-metóxi	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
51	O	7-CH ₃ =OCH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
52	O	7-fenoximetila	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
53	O	5-CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	®-CH ₂ -CH(CH ₃)-
54	O	H	®-CH(CH ₃ Smetil)-CH ₂ -
55	O	H	®-CH(CH ₃ SO ₂ -metil)-CH ₂ -
56	O	3-(2-feniletila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
57	O	3-(N-metil-N-benzilaminometila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
58	O	3-(N-metil-N-2-feniletilaminometila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
59	O	3-(3-hidroxipropiltiometila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
60	O	3-(3-hidroxipropiltiometila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
61	O	3-(3-hidroxipropiltiometila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
62	O	3-(N-metil-N-2-indol-3-il-etilaminometila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
63	O	3-[2-(3-trifluorometilfenil)-etila]-	-CH ₂ -CH ₂ -
64	O	3-[2-(3-trifluorometilfenil)-etila]-	-CH ₂ -CH ₂ -
65	O	3-(N-hidroxiaminocarbonilmetilaminometila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
66	O	3-(2-carboxietilamino-metila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
67	O	H	(RS)-CH ₂ CH-(fenóxi-metila)-
68	O	3-(3-hidroxipropiloximetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -

Composto #	Z	R	Y
69	O	3-(2-fluorofenoximetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
70	O	3-(3-fluorofenoximetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
71	O	3-(4-fluorofenoximetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
72	O	3-(2-metoxietiloximetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
73	O	3-(piridin-4-iloximetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
74	O	3-(2,4,6-trifluorofenoximetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
75	O	3-(2-oxopiridin-1-ilmetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
76	O	3-(2,2,2-trifluoroetoximetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
77	O	3-(4-imidazol-1-ilfenoximetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
78	O	3-(4-[1,2,4]-triazin-1-ilfenóxi-metila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
79	O	3-(pirrolidin-1-ilmetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
80	O	3-(piperidin-1-ilmetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
81	O	3-(4-trifluorometilpiperidin-ilmetila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
82	O	3-(4-metilpiperazin-1-il-metila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
83	O	3-(3,3,3-trifluoropropilóxi-metila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
84	O	4-metila	-CH ₂ -CH ₂ -
85	O	3-(4-fluorofeniltiometila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
86	O	3-(4-fluorofenilsulfonil-metila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
87	O	3-(4-fluorofenilsulfonil-metila)-	-CH ₂ -CH ₂ -
88	O	3-(2,2,2-trifluoroetóxi-metila)-	(S)-CH(etil)-CH ₂ -
89	O	4-hidróxi	-CH ₂ -CH ₂ -
90	O	5-cloro	(S)-CH(etil)-CH ₂ -
91	O	5-cloro	(R)-CH ₂ -CH(metila)-
92	O	4-piridin-3-ilmetóxi-metila	-CH ₂ -CH ₂ -
93	O	4-metóxi	-CH ₂ -CH ₂ -
94	O	4-(2-metoxietóxi)-	-CH ₂ -CH ₂ -
95	O	4-piridin-3-ilmetilóxi	-CH ₂ -CH ₂ -
96	O	4-metóxi	-CH ₂ -CH ₂ -
97	O	3-(2-metoxietiloximetila)-	(S)-CH(etil)-CH ₂
98	O	3-(2-metoxietiloximetila)-	(R)-CH ₂ -CH(metila)-
99	O	3-N,N-dietilaminometila	-CH ₂ -CH ₂ -
100	O	5-(2-metoxietilóxi)-	(S)-CH(etil)-CH ₂
101	O	5-tetraidropiran-4-ilóxi	-CH ₂ -CH ₂ -
102	O	5-tetraidropiran-4-ilóxi	(S)-CH(etil)-CH ₂
103	O	5-tetraidropiran-4-ilóxi	(R)-CH ₂ -CH(metila)-
104	O	5-(2,2,2-trifluoroetilóxi)-	-CH ₂ -CH ₂ -
105	O	5-(2-pirrolidin-1-iletilóxi)-	-CH ₂ -CH ₂ -
106	O	5-(2-pirrolidin-1-iletilóxi)-	(S)-CH(etil)-CH ₂
107	O	5-(2-pirrolidin-1-iletilóxi)-	(R)-CH ₂ -CH(metila)-
108	O	5-(piperidin-4-ilóxi)-	-CH ₂ -CH ₂ -
109	O	H	(S)-CH(2-CH ₃ Setil)-CH ₂ -
110	O	H	(S)-CH(2-CH ₃ SO ₂ etil)-CH ₂ -

e são denominados como:

N-hidróxi-4-[2-(benzotiofen-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(benzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(1H-indol-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;

5 N-hidróxi-4-[2-(1-metilindol-2-ilcarboilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[3-(benzotiofen-2-ilcarbonilamino) propóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[3-(benzofuran-2-ilcarbonilamino) propóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(benzotiofen-2-ilcarboilamino)-3-metilbutóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(benzotiofen-2-ilcarbonilamino)butóxi]-benzamida;

10 N-hidróxi-4-[2S-(benxotiofen-2-ilcarbonilamino)-propóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2R-(benzotiofen-2-ilcarboilamino)- propóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(benzofuran-2-ilcarbonilamino) butóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(benzotiofen-2-ilcarbonilamino)-1R-metiletóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(benzotiofen-2-ilcarbonilamino)-1S-metiletóxi]-benzamida;

15 N-hidróxi-4-[2-(benzofuran-2-ilcarbonilamino) -1R-metiletóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(6-metoxibenzotiofen-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-metilbenzotiofen-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(3-clorobenzotiofen-2-ilcarebonilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-metilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;

20 N-hidróxi-4-[2-(6-metilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-trifluorometilbenzotiofen-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-fluorobenzotiofen-2-ilcarbonilamino)etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-metoxibenzotiofen-2-ilcarboilamino) etóxi]-benzamida;

25 N-hidróxi-4-[2-(5-clorobenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(7-metoxibenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-metoxibenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-{2}[5-(2-metoxietóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(2-morfolin-4-iletóxi) benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(piridin-3-ilmetóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-benzamida;

5 N- hidróxi-4-[2-(3-metilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(3-metilbenzotiofen-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(2-hidroxietóxi) benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi} benzamida;

10 N-hidróxi-4-{2-[5-(2-N,N-dimetilaminoetóxi) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[6- (2-metoxietóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[6-(2-morfolin-4-iletóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

15 N-hidróxi-4- {2-[6-(piridin-3-ilmetóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(3-etilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-fluoroindol-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-metoxiindol-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;

20 N-hidróxi-4-{2}[3-(fenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5,6-dimetoxiindol-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(morfolin-4-ilmetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-benzamida;

25 N-hidróxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(i-propoximetil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[7-(fenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}

N-hidróxi-4-{2-[7-(metoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}

N-hidróxi-4-{2-[7-(morfolin-4-ilmetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-

N-hidróxi-4-{2-[7-(N,N-dimetilaminometil)benzofuran-2-

N-hidróxi-4-{3-[5-(metil)benzotiofen-2-ilcarbonilamino] propóxi}-

10 N-hidróxi-4-{3-[6-(metóxi)benzotiofen-2-ilcarbonilamino]propóxi}-

N-hidróxi-4-{3-[7-(metoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]

N-hidróxi-4-{3-[7-fenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]propóxi}-

N-hidróxi-4-{2-[5-(2-metoxietóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-1R-metil-etóxi} benzamida.

N-hidróxi-4-(2R-benzofuran-2-ilcarbonilamino-3-metiltiopropóxi)

20 N-hidróxi-4-(2R-benzofuran-2-ílcarbonilamino-3-metilsufonilpropóxi)

N-hidróxi-4-{2-[3-(2-feniletil)benzofuran-2-il-carbonilamino]etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(N-metil-N-benzilaminometil)benzofuran-2-

25 ilcarbonilamino]etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(N-metil-N-2-feniletilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(3-hidroxipropiltiometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}benzamida;

- N-hidróxi-4-{2-[3-(3-hidroxiopropilsulfinilmetil)benzofuran-2-ilcarboilamino]-etóxi} benzamida;
- N-hidróxi-4-{2-[3-(3-hidroxiopropilsulfonilmetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida;
- 5 N-hidróxi-4-{2-[3-(N-metil-N-2-indol-3-iletilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi} benzamida;
- N-hidróxi-4-{2-[3-(2-(3-trifluorometilfenil) etil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida;
- N-hidróxi-4-{2-[3-(2-(3-trifluorometoxifenil) etil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;
- 10 N-hidróxi-4-{2-[3-(N-hidroxiaminocarbonilmetilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;
- N-hidróxi-4-{2-[3-(2-carboxietilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida; e
- 15 N-hidróxi-4-[2-(benzofuran-2-ilcarbonilamino)-1RS-fenoximetiletóxi]-benzamida.
- N-hidróxi-4-{2-[3-(3-hidroxiopropoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;
- 20 N-hidróxi-4-{2-[3-(2-fluorofenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;
- N-hidróxi-4-{2-[3-(3-fluorofenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;
- N-hidróxi-4-{2-[3-(4-fluorofenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;
- 25 N-hidróxi-4-{2-[3-(2-metoxietiloximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;
- N-hidróxi-4-{2-[3-(piridin-4-iloximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;
- N-hidróxi-4-{2-[3-(2,4,6-trifluorofenoximetil) benzofuran-2-

[Handwritten signature]

50

- ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-(2-oxopiridin-1-ilmetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-(4-imidazol-1-ilfenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-(4-[1.2.4]-triazin-1-ilfenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-(pirrolidin-1-metil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-piperidin-1-metil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-(4-trifluorometilpiperidin-1-metil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-metil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-(3,3,3-trifluoropropiloximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida;
N-hidróxi-4-[2-(4-metilbenzofuran-2-ilcarbonilamino)-etóxi]benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-(4-fluorofeniltiometil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}-benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-(4-fluorofenilsulfinilmetil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}-benzamida;
N-hidróxi-4-{2-[3-(4-fluorofenilsulfonilmetil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}-benzamida;
N-hidróxi-4-{2S-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]butóxi}-benzamida;
N-hidróxi-4-[2-(4-hidroxibenzofuran-2-ilcarbonilamino)etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(5-clorobenzofuran-2-ilcarbonilamino)butóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-clorobenzofuran-2-ilcarbonilamino)-1R-

metiletóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-piridin-3-ilmetiloximetilbenzofuran-2-ilcarbonilamino)-

5 etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-metoxibenzofuran-2-ilcarbonilamino)etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[4-(2-metoxietilóxi)benzofuran-2-ilcarboilamino) etóxi]-
benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-piridin-3-ilmetiloxibenzofuran-2-ilcarbonilamino)-

10 etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-metoxiindol-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[3-(2-metoxietiloximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-
butóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(2-metoxietiloximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-1R-

15 metiletóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(N,N-dietilaminometil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]
etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[5-(2-metoxietilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]butóxi}-
benzamida;

20 N-hidróxi-4-{2-[5-(tetraidropiran-4-ilóxi)benzofuran-2-
ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[5-(tetraidropiran-4-ilóxi)benzofuran-2-
ilcarbonilamino]butóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-tetraidropiran-4-ilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-1R-

25 metil-etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(2,2,2-trifluoroetilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-1R-
metil-etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(2-pirrolidin-1-iletílóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]
etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[5-(2-pirrolidin-1-iletilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]butóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(2-pirrolidin-1-iletilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-1R-metil-etóxi}benzamida;

- 5 N-hidróxi-4-{2-[5-piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-(benzofuran-2-ilcarbonilamino)-4-metiltiobutóxi]benzamida; e

- 10 N-hidróxi-4-[2S-(benzofuran-2-ilcarbonilamino)-4-metilsulfonilbutóxi]benzamida.

Compostos da Fórmula (I), em que R¹ e R³ são hidrogênio, Ar¹ é isoxazol-5-ila e Ar² e Y são como definidos na Tabela IV abaixo são:

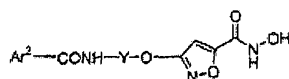


Tabela IV

Composto #	Ar ²	Y
1	4-bifenila	(R)-CH ₂ -CH(CH ₃)-
2	4-bifenila	(S)-CH(etil)-CH ₂ -
3	benzofuran-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
4	trans fenil-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
5	4-[2-etoxifenil) fenila	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
6	3-bifenila	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
7	4-bifenila	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
8	naft-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
9	3-metilbifen-4-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
10	2'-etoxibifen-4-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
11	3-metilbifen-4-ila	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
12	4-feniltiazol-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
13	naft-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
14	naft-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
15	2-(2-feniletil)fenila	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
16	naft-1-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
17	benzofuran-2-ila	(S)-CH(etil)-CH ₂ -
18	3-bifenila	(S)-CH(etil)-CH ₂ -
19	benzofuran-2-ila	(R)-CH ₂ -CH(metila)-
20	3-bifenila	(R)-CH ₂ -CH(metila)-
21	3-bifenila	-CH ₂ -CH ₂ -
22	4-bifenila	-CH ₂ -CH ₂ -
23	4-feiltiazol-2-ila	-CH ₂ -CH ₂ -
24	2-(2-feniletil)fenila	-CH ₂ -CH ₂ -

e são denominados como:

5 N-hidróxi-3-[2S-(bifen-4-ilcarbonilamino)butóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
N-hidróxi-3-[2-benzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
N-hidróxi-3-[2-(trans-cinamoilamino) etóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
N-hidróxi-3-[3-(4-(2-etoxifenil) fenilcarbonilamino) propóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
10 N-hidróxi-3-[3-bifen-3-ilcarbonilamino)propóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
N-hidróxi-3-[3-(bifen-4-ilcarbonilamino)propóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
N-hidróxi-3-[2-naft-2-ilcarbonilamino) etóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
N-hidróxi-3-[2-(3-metilbifen-4-ilcarbonilamino) etóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
15 N-hidróxi-3-[2-(2'-etoxibifen-4-ilcarbonilamino) etóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
N-hidróxi-3-[3-(4-feniltiazol-2-ilcarbonilamino) propóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
20 N-hidróxi-3-[3-(4-feniltiazol-2-ilcarbonilamino) etóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
N-hidróxi-3-[3-naft-2-ilcarbonilamino) propóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
N-hidróxi-3-[3-(naft-1-ilcarbonilamino) propóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;
N-hidróxi-3-{3-[2-(2-feniletil)fenilcarbonilamino]propóxi}isoxazol-5-

54

ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[2-(naft-1-ilcarbonilamino) etóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[2S-(benzofuran-2-ilcarbonilamino) butóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

5 N-hidróxi-3-[2S-(bifen-3-ilcarbonilamino)butóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[2-(benzofuran-2-ilcarbonilamino)-1R-metiletóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[2-(bifen-3-ilcarbonilamino)-1R-metiletóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

10 N-hidròxi-3-[2-(bifen-3-ilcarbonilamino) etòxil]isoxazol-5-ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[2-(bifen-4-ilcarbonilamino)etóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[2-(4-feniltiazol-2-ilcarbonilamino) etóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-{2-[2-(2-feniletíl)fenilcarboilamino] etóxi}isoxazol-5-

15 ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[2-(bifen-2-ilcarbonilaino)etóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[3-(bifen-2-ilcarbonilamino)propóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[2S-(naft-2-ilcarbonilamino) butóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[2S-(naft-1-ilcarbonilamino)butóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

20 N-hidróxi-3-[2-naft-2-ilcarbonilamino)-1R-metiletóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[2-(naft-1-ilcarbonilamino)-1R-metiletóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida;

N-hidróxi-3-[3-(benzofuran-2-ilcarbonilamino)propóxi]isoxazol-5-

25 carboxamida:

N-hidróxi-3-[3-(*trans*-cinamoilamino) propóxi]isoxazol-5-ilcarboxamida; e

N-hidròxi-3-[2-(3-fenoximetilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etòxi]isoxazol-5-il-carboxamida.

Modalidades Preferidas

Embora a definição mais abrangente desta invenção seja exposta no Sumário da Invenção, certos compostos da Fórmula (I), são preferidos. Por exemplo:

I. Um grupo preferido de compostos da Fórmula (I) é aquele, em que:

R^1 é hidrogênio ou alquila;

X é $-O-$, $-NR^2$, ou $-S(O)_n$, em que n é 0-2 e R^2 é hidrogênio ou alquila;

Y é alquilenos opcionalmente substituído com cicloalquila, fenila opcionalmente substituído, alquiltio, alquilsulfonila, fenilalquiltio opcionalmente substituído, fenilalquilsulfonila opcionalmente substituído, ou hidróxi;

Ar^1 é fenileno ou heteroarileno, em que o referido Ar^1 é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, haloalcóxi, ou haloalquila;

R^3 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila, ou fenila opcionalmente substituído; e

Ar^2 é arila, aralquila, aralquenila, heteroarila, heteroaralquila, heteroaralquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, ou heterocicloalquilalquila;

em que os termos arila, heteroarila, heterocicloalquila, fenila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heterocicloalquila opcionalmente substituído, e aminoalquila ou isoladamente ou como parte de outro termo (por exemplo, aralquila, fenilalquiltio opcionalmente substituído, aminoalcóxi, fenilcarbonilamino opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, etc.), contidos dentro do escopo do Grupo I acima, possuem os significados dados abaixo:

“arila” significa um radical hidrocarboneto aromático

monocíclico ou bicíclico monovalente de 6 a 12 átomos no anel, por exemplo fenila, naftila ou antracenila opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, hidroxialquila, hidroxialcóxi, hidroxialcoxialquila, alcoxialquiloxialquila, fenila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, fenilcarbonilamino opcionalmente substituído, heteroarilóxi opcionalmente substituído, heteroaralquilóxi opcionalmente substituído, aminoalquila, aminoalcóxi, alcoxialquila, alcoxialquilóxi, metilenodióxi, haloalcoxialquila, feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquiloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído, heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído, - alquilenos- $S(O)_n$ -Ra (em que n é de 0 a 2 e Ra é alquila, haloalquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, ou heteroaralquila opcionalmente substituído), - alquilenos - $NHSO_2$ -Rb (em que Rb é alquila, haloalquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquila opcionalmente substituído), ou alquilenos - $NHCO$ -Rc (em que Rc é alquila, haloalquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquila opcionalmente substituído), em que a cadeia alquila no haloalcoxialquila, eniloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, ou aminoalquila é opcionalmente substituído com um ou dois flúor. De modo mais preferido, o anel arila é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir de

alquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, hidroxialquila, hidroxialquilóxi, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, fenilcarbonilamino

5 opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquilóxi opcionalmente substituído, aminoalquila, aminoalcóxi, alcoxialquila, alcoxialquilóxi, metilenodióxi, feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilóxi

10 opcionalmente substituído, heterocicloalquiloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído, heterocicloalquiloxialquila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído. De modo preferido, os substituintes são independentemente metóxi, metila, etila, cloro, trifluorometila, fluoro, 2-

15 metoxietóxi, 2- (morfolin-4-il) etóxi, piridin-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-(N, N-dimetilamino) etóxi, metoximetila, fenoximetila, 2-morfolino-4-iletila, morfolino-4-ilmetila, N,N-dimetilaminometila, i-propoximetila, ou fenoximetila;

20 “heterocicloalquila” significa um grupo cíclico monovalente saturado de 3 a 8 átomos no anel, no qual um ou dois átomos no anel são heteroátomos selecionados a partir de N, O, ou S(O)_n, em que n é um inteiro de 0 a 2, os átomos no anel remanescentes sendo C. D modo mais específico, o termo heterocicloalquila inclui, mas não está limitado a, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, tetraidropiranila, e tiomorfolino, e os

25 derivados dos mesmos (formados quando o anel heterocicloalquila é substituído com um substituinte abaixo relacionado); ou um N-óxido ou um derivado protegido do mesmo. O heterocicloalquila é opcionalmente fundido a arila e é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, alcóxi, halo, haloalquila,

- haloalcóxi, hidróxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquila, hidroxialcóxi, fenila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, fenilcarbonilamino opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroalquilóxi opcionalmente substituído, aminoalquila, aminoalcóxi, alcoxialquila, alcoxialquilóxi, metilenodióxi, feniloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído ou heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído. De modo preferido, os substituintes são
- 10 independentemente metóxi, metila, etila, cloro, trifluorometila, fluoro, 2-metoxietóxi, 2- (morfolin-4-il) etóxi, piridin-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2- (N,N-dimetilamino) etóxi, metoximetila, fenoximetila, 2-morfolino-4-iletila, morfolino-4-ilmetila, N,N- dimetilaminometila, i- propoximetila ou fenoximetila;
- 15 “heteroarila” significa um radical aromático monocíclico ou bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos no anel, contendo um ou mais, preferivelmente um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados a partir de N, O ou S, e os átomos remanescentes sendo carbono. De modo mais
- 20 específico, o termo heteroarila inclui, mas não está limitado a, piridila, pirrolila, imidazolila, tienila, furanila, indolila, quinolila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxazolila, isoxazolila, benzoxazolila, benzotiofenila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, benzofuranila, benzopiranila, e tiazolila, e os derivados dos mesmos (formados quando o anel heterocicloalquila é substituído com um substituinte abaixo relacionado); ou um N-óxido ou um
- 25 derivado protegido do mesmo. O anel heteroarila é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, hidroxialquila, hidroxialquilóxi, hidroxialcoxialquila, alcoxialquiloxialquila, fenila opcionalmente substituído, heteroarila

- opcionalmente substituído, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, feilcarbonilaino
 opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído,
 heteroaralquilóxi opcionalmente substituído, aminoalquila, aminoalcóxi,
 alcoxialquila, alcoxialquilóxi, metilenodióxi, haloalcoxialquila,
 5 feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente
 substituído, heterocicloalquiloxialquila opcionalmente substituído,
 heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilóxi
 opcionalmente substituído, heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído, -
 alquilenos - $S(O)_n$ -Ra (em que n é 0 a 2 e Ra é alquila, hidroxialquila,
 10 haloalquila, fenila opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente
 substituído, heteroarila opcionalmente substituído, ou heteroaralquila
 opcionalmente substituído), - alquilenos-NHSO₂-Rb (em que Rb é alquila,
 haloalquila, fenila, opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente
 substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquila
 15 opcionalmente substituído, ou heterocicloalquila opcionalmente substituído), -
 alquilenos- NHCO- Rc (em que Rc é alquila, haloalquila, hidroxila, fenila
 opcionalmente substituído, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroarila
 opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, ou
 heterocicloalquila opcionalmente substituído), em que a cadeia alquila é
 20 haloalcoxialquila, feniloxialquila opcionalmente substituído,
 heteroariloxialquila opcionalmente substituído, ou aminoalquila é
 opcionalmente substituído com um ou dois flúor. De modo preferido, os
 substituintes são independentemente selecionados a partir de alquila, alcóxi,
 halo, haloalquila, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi,
 25 hidroxialquila, hidroxialquilóxi, fenila opcionalmente substituído, heteroarila
 opcionalmente substituído, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi,
 fenilcarbonilamino opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente
 substituído, heteroaralquilóxi opcionalmente substituído, aminoalquila,
 aminoalcóxi, alcoxialquila, alcoxialquilóxi, metilenodióxi, feniloxialquila

opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquiloxialquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído, ou heterocicloquilóxi opcionalmente substituído.

5 De modo preferido, os substituintes são independentemente metóxi, metila, etila, cloro, trifluorometila, fluoro, 2-metoxietóxi, 2- (morfolin-4-il) etóxi, piridin-3-ilmetóxi, 2- hidroxietóxi, 2- (N, N-dimetilamino) etóxi, metoximetila, fenoximetila, 2-morfolino -4-iletila, morfolino-4-ilmetila, N,N-dimetilaminometila, i-propoximetila, ou fenoximetila;

10 “fenila opcionalmente substituído” significa um anel fenila opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, alcóxi, alquiltio, haloalquila, haloalcóxi, heteroarila (que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, 15 hidróxi, alcóxi, carbóxi, amino, alquilamino, ou dialquilamino), heterocicloalquila (que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, carbóxi, amino, alquilamino ou dialquilamino), amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, ciano, nitro, metilenodióxi, 20 aminocarbonila, hidroxialquila, alcoxicarbonila, aminoalquila, ou carbóxi opcionalmente substituído com cinco átomos de flúor. De modo mais preferido, os substituintes são independentemente selecionados a partir de alquila, halo, alcóxi, alquiltio, trifluorometila, trifluorometóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, ciano, nitro, metilenodióxi, 25 aminocarbonila, hidroxialquila, alcoxicarbonila, aminoalquila, ou carbóxi opcionalmente substituído com cinco átomos de flúor;

“heteroarila opcionalmente substituído” significa um radical aromático monocíclico ou bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos no anel, contendo um ou mais, preferivelmente um, dois ou três heteroátomos no anel,

- selecionados a partir de N, O ou S, os átomos no anel remanescentes sendo carbono, que é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, alcóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, ciano, nitro, aminocarbonila, hidroxicarbonila, alcoxicarbonila, aminoalquila, fenila opcionalmente substituído, fenóxi opcionalmente substituído, carbóxi, ou heteroarila, que é opcionalmente substituído com alquila, halo, hidróxi, alcóxi, carbóxi, amino, alquilamino, ou dialquilamino. De modo mais específico, o termo heteroarila opcionalmente substituído inclui, mas não está limitado a, piridila, pirrolila, imidazolila, tienila, furanila, indolila, quinolila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, oxazolila, isoxazolila, benzoxazolila, quinolinila, isoquinolinila, benzopiranila, e tiazolila, e os derivados dos mesmos (formados quando o anel heteroarila é substituído com um substituinte abaixo relacionado), ou um N-óxido ou um derivado protegido do mesmo;

- “heterocicloalquila opcionalmente substituído” significa um grupo cíclico monovalente saturado de 3 a 8 átomos no anel, no qual um ou dois átomos no anel são heteroátomos selecionados a partir de N, O, ou $S(O)_n$, em que n é um inteiro de 0 a 2, os átomos no anel remanescentes sendo C. O heterocicloalquila é opcionalmente ligado a arila e é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, alcóxi, trifluorometila, trifluorometóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, ciano, nitro, fenilalquila opcionalmente substituído, heteroaralquila opcionalmente substituído, aminocarbonila, hidroxialquila, alcoxicarbonila, aminoalquila ou carbóxi. De modo mais específico, o termo heterocicloalquila inclui, mas não está limitado a, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, tetraidropiranila, e tiomorfolino, e os derivados dos mesmos (formados quando o anel heterocicloalquila é substituído com um substituinte abaixo relacionado); ou

um N-óxido ou um derivado protegido do mesmo; e

“aminoalquila” significa um radical hidrocarboneto monovalente linear de dois a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado de três a seis carbonos, substituído com pelo menos um, preferivelmente um ou dois, -NRR', em que R e R' são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila, ou -CORa, em que Ra é alquila, ou um derivado de N-óxido, ou um derivado protegido, por exemplo, aminometila, metilaminoetila, 2-etilamino-2-metiletila, 1,3-diaminopropila, dimetilaminometila, dietilaminoetila, cetilaminopropila, e os similares; e

os outros termos contidos dentro do escopo do Grupo I preferido são como definidos na seção de definição deste Pedido.

Dentro deste grupo I:

(A) Um grupo preferido de compostos é aquele, em que R¹ e R³ são hidrogênio, X é -O- e Y é etileno ou n-propileno, preferivelmente etileno.

(B) Outro grupo preferido de compostos é aquele, em que R¹ e R³ são hidrogênio, X é -O- e Y é -CH(C₂H₅)CH₂-, -CH(-C₃H₇)CH₂-, ou -CH(CH₃)CH₂- e a estereoquímica no carbono quiral é (S). De modo mais preferido, Y é -CH(C₂H₅)CH₂.

(C) Ainda um outro grupo de compostos preferido é aquele, em que R¹ e R³ são hidrogênio, X é -O- e Y é -CH₂CH(CH₃)- e a estereoquímica no carbono quiral é (R).

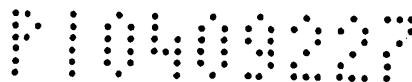
(i) Dentro dos grupos (A)- (C), um grupo de compostos mais preferido é aquele, em que Ar¹ é fenileno, no qual o hidroxamato e o grupo X são para, um em relação ao outro, e Ar² é arila. De modo preferido, Ar² é fenila e é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de metóxi, etóxi, fenila, metila, terc-butila, pirrol-1-ila, ciclo-hexeno-3-óxi, piridin-3-ila, piridin-2-ila,

5

● 10

15

(v) Dentro dos grupos (A)-(C), outro grupo preferido de



BB

64

- compostos é aquele, em que Ar^1 é fenileno, no qual o hidroxamato e o grupo X são para, um em relação ao outro, e Ar^2 é indol-2-ila, benzofuran-2-ila ou benzotiofen-2-ila, que são opcionalmente substituídos com alquila, alcóxi, halo, haloalquila, alcoxialquilóxi, heterocicloalquilaquilóxi opcionalmente substituído, heteroaralquilóxi opcionalmente substituído, hidroxialcóxi, aminoalquila, aminoalquilóxi, alcoxialquilóxi, alcoxialquila, feniloxialquila opcionalmente substituído ou heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído. De modo preferido, Ar^2 é benzofuran-2-ila ou benzotiofen-2-ila, em que benzofuran-2-ila ou benzotiofen-2-ila é opcionalmente substituído com metóxi, metila, cloro, trifluorometila, 2-metoxietóxi, 2-morfolin-4-iletóxi, piridin-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-N,N-dimetilaminoetóxi, etila, metoximetila, 2-propiloximetila, fenoximetila, morfolin-4-ilmetila, ou N,N-dimetilaminometila, que está localizado na posição 3 ou na posição 5, preferivelmente na posição 3 do anel benzotiofen-2-ila ou benzofuran-2-ila.
- De modo ainda mais preferido, Ar^2 é benzofuran-2-ila, 3-N,N-dimetilaminometilbenzofuran-2-ila, ou 3-fenoximetilbenzofuran-2-ila.

- (vi) Dentro dos grupos (A)-(C), outro grupo mais preferido de compostos é aquele, em que Ar^1 é fenileno, no qual o hidroxamato e o grupo X são para, um em relação ao outro, e Ar^2 é indol-2-ila, benzofuran-2-ila ou benzotiofen-2-ila e é substituído com feniloxialquila, heteroariloxialquila, heterocicloalquiloxialquila ou haloalcoxialquila, que estão localizados na posição 3 dos anéis benzotiofen-2-ila e benzofuran-2-ila. Ainda mais preferivelmente, Ar^2 é 3-(2,2,2-trifluoroetiloximetil) benzofuran-2-ila.

- (vii) Dentro dos grupos (A)-(C), outro grupo de compostos preferido é aquele, em que Ar^1 é heteroarileno e Ar^2 é arila. De modo preferido, Ar^1 é um anel heteroarileno com cinco membros contendo um, dois ou três heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O, ou S, de modo mais preferido Ar^1 é isoxazolila, em que o hidroxamato e os grupos X estão localizados na posição 5 e 3 do anel isoxazolila, o átomo de oxigênio

no anel estando na posição 1 e Ar^2 sendo arila. De modo preferido, Ar^2 é fenila, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de metóxi, etóxi, fenila opcionalmente substituídos com etóxi ou metila, metila, terc-butila, pirrol-1-ila, ciclo-hexeno-3-óxi, piridin-3-ila, piridin-2-ila, benzoilamino, fluoro, cloro, ou tiofen-2-ilmetóxi. De modo mais preferido, Ar^2 é fenila, 4-bifenila, 3-bifenila, 2-(2-etoxifenil) fenila, 3-metilbifen-4-ila, 4-terc-butilfenila, 4-pirrol-1-ilfenila, 4-(ciclo-hexeno-3-óxi) fenila, 4-(piridin-2-il) fenila, 4-(piridin-3-il) fenila, 2,4-difluorofenila, 3,4-dimetoxifenila, 3,5-dimetoxifenila, 3,4- difluorofenila, 2,5- dimetilfenila, 2,3-diclorofenila, 2,3- dimetilfenila, 4-cloro-2-metoxifenila, 3-etoxifenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 3-fluoro-4-metoxifenila, 2-tiofen-2-ilmetoxifenila, 3-tiofen-2-ilmetoxifenila, 2-bifenila, ou 2-pirrol-1-ilfenila.

(viii) Dentro dos grupos (A)-(C), outro grupo preferido de compostos é aquele, em que Ar^1 é heteroarileno e Ar^2 é aril- $CH=CH-$. De modo preferido, Ar^1 é um anel heteroarileno com cinco membros, contendo um, dois ou três heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O ou S, de modo mais preferido Ar^1 é isoxazolila, em que o hidroxamato e os grupos X estão localizados na posição 5 e 3 do anel isoxazolila, o átomo de oxigênio no anel estando na posição 1 e Ar^2 sendo fenil- $CH=CH-$ e opcionalmente substituído com alcóxi.

(ix) Dentro dos grupos (A) – (C), outro grupo mais preferido de compostos é aquele, em que Ar^1 é heteroarileno e Ar^2 é heteroaril- $CH=CH-$. De modo preferido, Ar^1 é um anel heteroarileno com cinco membros, contendo um, dois ou três heteroátomos independentemente selecionados a partir d e N, O ou S, mais preferivelmente Ar^1 é isoxazolila, em que o hidroxamato e os grupos X estão localizados nas posições 5 e 3 do anel isoxazolila, o átomo de oxigênio no anel estando na posição 1 e Ar^2 sendo piridinil- $CH=CH-$.

(x) Dentro dos grupos (A)-(C), outro grupo preferido de compostos é aquele, em que Ar^1 é heteroarileno e Ar^2 é heteroarila. De modo preferido, Ar^1 é um anel heteroarileno com cinco membros, contendo um, dois ou três heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O ou S, mais preferivelmente Ar^1 é isoxazolila, em que o hidroxamato e os grupos X estão localizados nas posições 5 e 3 do anel isoxazolila, o átomo de oxigênio no anel estando na posição 1 e Ar^2 sendo piridin-3-ila, tiofen-2-ila, quinolin-6-ila, tiazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, benzoxazol-2-ila, furanila, pirrol-2-ila, indol-5-ila, indol-3-ila, indazol-3-ila, quinolin-3-ila, quinolin-8-ila, benzotiazol-4-ila, isoquinolin-1-ila, isoquinolin-3-ila, quinoxalin-2-ila, quinolin-2-ila, ou benzimidazol-5-ila, em que os referidos anéis são opcionalmente substituídos com fenila, piridin-4-ila, metila, metóxi, ou dimetilaminometila.

(xi) Dentro dos grupos (A)-(C), outro grupo mais preferido de compostos é aquele, em que Ar^1 é heteroarileno e Ar^2 é indol-2-ila, benzofuran-2-ila, ou benzotiofen-2-ila, que são opcionalmente substituídos com alquila, alcóxi, halo, haloalquila, alcoxialquilóxi, heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído, heteroaralquilóxi opcionalmente substituído, hidroxialcóxi, aminoalquilóxi, alcoxialquilóxi, alcoxialquila, feniloxialquila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído. De modo preferido, Ar^1 é um anel heteroarileno com cinco membros, contendo um, dois, ou três heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O ou S, mais preferivelmente Ar^1 é isoxazolila, em que o hidroxamato e os grupos X estão localizados nas posições 5 e 3 do anel isoxazolila, o átomo de oxigênio no anel estando na posição 1 e Ar^2 sendo benzofuran-2-ila e benzotiofen-2-ila, que são opcionalmente substituídos com metóxi, metila, cloro, trifluorometila, fluoro, 2-metoxietóxi, 2-morfolin-4-iletóxi, piridin-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2- N,N-dimetilaminoetóxi, etila, metoximetila, fenoximetila, morfolin-4-

ilmetila, ou dimetilaminometila e estando localizados na posição 3 dos anéis benzotiofen-2-ila e benzofuran-2-ila. De modo ainda mais preferido, Ar^2 é benzofuran-2-ila ou 3-fenoximetilbenzofuran-2-ila.

(xii) Dentro dos grupos (A e (B), outro grupo de compostos preferido é aquele, em que Ar^2 é substituído com alcoxialquilóxi, heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído, hidroxialcóxi, aminoalquilóxi, alcoxialquilóxi, alcoxialquila, feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído. Dentro deste grupo, um grupo mais preferido de compostos é aquele, em que Ar^1 e Ar^2 são como descritos nas modalidades preferidas acima.

II. Outro grupo de compostos preferido da Fórmula (I) é aquele, em que X é -O- e R^1 e R^3 são hidrogênio.

III. Ainda outro grupo preferido de compostos da Fórmula (I) é aquele, em que X é $-S(O)_n-$ e R^1 e R^3 são hidrogênio.

Dentro dos grupos II e III preferidos acima, um grupo de compostos mais preferido é aquele, em que Y é alquilenos.

Dentro dos grupos II e III preferidos acima, outro grupo de compostos mais preferido é aquele, em que Y é alquilenos substituído com cicloalquila, fenila opcionalmente substituído, alquiltio, alquilsulfonila, alquilsulfonila, fenilalquiltio opcionalmente substituído, fenilalquilsulfonila opcionalmente substituído, hidroxila, ou fenóxi opcionalmente substituído.

Dentro dos grupos II e III preferidos acima, e dos grupos mais preferidos contidos nos mesmos, um grupo de compostos ainda mais preferido é aquele, em que Ar^1 é fenileno.

Dentro dos grupos II e III preferidos acima e dos grupos mais preferidos contidos nos mesmos, outro grupo de compostos ainda mais preferido é aquele, em que Ar^1 é heteroarileno.

Dentro dos grupos II e III preferidos acima e dos grupos mais

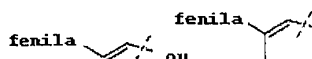
preferidos, e ainda mais preferidos contidos no mesmos, quando Ar^1 é fenileno, um grupo de compostos particularmente preferido é aquele, em que os grupos $-\text{CONHOH}$ e X estão nas posições 1 e 4 do anel fenileno.

- IV. Ainda um outro grupo de compostos preferido da Fórmula (I) é aquele em que Ar^1 é fenileno, X é $-\text{O}-$, R^1 e R^3 são hidrogênio, e os grupos $-\text{CONHOH}$ e X estão nas posições 1 e 4 do anel fenileno.

Dentro do grupo IV preferido acima, um grupo de compostos mais preferido é aquele, em que Y é alquileno.

- Dentro do grupo IV preferido acima, outro grupo de compostos mais preferido é aquele, em que Y é alquileno substituído com cicloalquila, fenila opcionalmente substituído, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, fenilalquiltio opcionalmente substituído, fenilalquilsulfonila opcionalmente substituído, hidroxila, ou fenóxi opcionalmente substituído.

- (i) Dentro dos grupos II, III preferidos acima e IV acima, e dos mais preferidos, e dos grupos mais preferidos e particularmente preferidos contidos nos mesmos, um grupo preferido de compostos é aquele, em aralquenila, preferivelmente Ar^2 é aril - alquenila (C_{2-3}). De modo mais preferido, Ar^2 é representado pelas fórmulas:



- em que fenila é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte independentemente selecionados a partir de alquila, alcóxi, metilenodióxi, dialquilamino, ou hidróxi, mais preferivelmente alquila, alcóxi, metilenodióxi, ou hidróxi.

- Ainda mais preferivelmente, Ar^2 é trans fenil- $\text{CH}=\text{CH}-$, trans 4-MeO-fenil- $\text{CH}=\text{CH}-$, trans 3,4- metilenodioxifenil - $\text{CH}=\text{CH}-$, trans 3-hidroxifenil- $\text{CH}=\text{CH}-$, trans 4-hidroxifenil- $\text{CH}=\text{CH}$, trans 2-metoxifenil- $\text{CH}=\text{CH}-$, trans 3-metoxifenil- $\text{CH}=\text{CH}$, trans 3-tolil- $\text{CH}=\text{CH}-$, trans 4- tolil- $\text{CH}=\text{CH}-$, trans 4- dimetilaminofenil- $\text{CH}=\text{CH}-$, trans 2-tolil- $\text{CH}=\text{CH}-$, ou trans 2-hidroxifenil- $\text{CH}=\text{CH}-$.

(ii) Dentro dos grupos II, III preferidos acima, e IV acima, e dos grupos mais preferidos, ainda mais preferidos e particularmente preferidos contidos nos mesmos, outro grupo de compostos mais particularmente preferido é aquele, em que Ar^2 é heteroaril- alquenil (C_{2-3}). De modo preferido, Ar^2 é trans heteroaril-CH=CH- ou trans heteroaril-C(CH₃)=CH-, preferivelmente o anel heteroarila é piridinila, benzofuranila, tienila (tiofeno), furanila ou indolila opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir de hidroxila, alcóxi, halo, ou heterocicloalcóxi opcionalmente substituído.

De modo mais preferido, Ar^2 é trans piridin-3-il-CH=CH-, trans 5-hidroxibenzofuran-2-il- C(CH₃)=CH-, trans 5-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi) benzofuran-2-il-C(CH₃)=CH-, trans 5-metoxibenzofuran-2-il- C(CH₃)=CH-, trans benzofuran-2-il-CH=CH-, trans 5-bromotiofen-2-il-CH=CH-, trans furan-3-il-CH=CH-, trans tiofen-3-il-CH=CH-, trans tiofen-2-il-CH=CH-, trans benzofuran-2-il-C(CH₃)=CH-, cis benzofuran-2-il- C(CH₃)=CH-, trans indol-3-il-CH=CH-, trans 7-metoxibenzofuran-2-il-CH=CH-, trans 5-metoxibenzofuran-2-il- C(CH₃)=CH-, ou trans furan-2-il-CH=CH.

(iii) Dentro dos grupos II, III preferidos acima, e IV acima, e dos grupos mais preferidos, ainda mais preferidos e particularmente preferidos contidos nos mesmos, ainda um outro grupo mais particularmente preferido de compostos é aquele, em que Ar^2 é arila. De modo preferido, os substituintes no anel arila são independentemente selecionados a partir de fenila opcionalmente substituído, alquila, alcóxi, halo, heteroarila opcionalmente substituído, cicloalquenilóxi opcionalmente substituído, heteroaralquilóxi opcionalmente substituído, heterocicloalquila opcionalmente substituído, fenilcarbonilamino opcionalmente substituído, ou metilenodióxi. Mais preferivelmente, Ar^2 é fenila, 4-bifenila, 3-bifenila, 4-terc-butilfenila, 4-pirrol-1-ilfenila, 4-(piridin-3-il) fenila, 4-(piridin-2-il)fenila,

4-(benzoilamino)fenila, 2,4-difluorofenila, 3,4-metilenodioxifenila, 3,4-dimetoxifenila, 3,5- dimetilfenila, 3,4- difluorofenila, 2, 5-dimetilfenila, 2,3-diclorofenila, 2,3- dimetilfenila, 4-cloro-2-metoxifenila, 3-etoxifenila, 4-metoxi-2-metilfenila, 3-fluoro-4-metooxifenila, 2-(tiofen-2-ilmetóxi) fenila, 3-(tiofen-2-ilmetóxi)-fenila, 2-bifenila, naft-1-ila, 2-pirrol-1-il-fenila, 4-fluoronaft-1-ila, 3-MeO-naft-2-ila, 2-MeO-naft-1-ila, naft-2-ila, 4- (2-piridin-4-iltiazol-5-il) fenila, 4-(2- (4-metilpiperazin-1-il) tiazol-5-il]fenila, 4- (2-piridin-4-ilaminotiazol-5-il)fenila, 4-(4-metilpiperazin-1-il) fenila, 4-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil) tiazol-5-il]fenila, 1-metoxinaft-2-ila, 3'- (2-hidroxietil)bifen-4-ila, 3'-(2-hidroxietil) bifen-3-ila, 2'-(2-hidroxietil) bifen-4-ila, 2'-(2-hidroxietil)bifen-3-ila ou 4-[4-(2-morfolin-4-il-etil) tiazol-2-il] fenila.

(iv) Dentro dos grupos II, III preferidos acima, e IV acima, e dos grupos mais preferidos, ainda mais preferidos e particularmente preferidos contidos nos mesmos, ainda um outro grupo mais particularmente preferido de compostos é aquele, em que Ar^2 é heteroarila. Preferivelmente, Ar^2 é heteroarila opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, haloalquila, alcóxi, alcoxialquila, hidroxialcóxi, hidroxialcoxialquila, alcoxialquilóxi, alcoxialquiloxialquila, aminoalquila, aminoalcóxi, haloalcóxi, haloalcoxialquila, fenilalquila opcionalmente substituído, feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído heteroaralquiloxi opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído, - alquilenos - $S(O)_n Ra$ (em que n é 0 a 2 e Ra é hidroxialquila ou fenila opcionalmente substituído), -alquilenos-NRe-alquilenos-CONRcRd (em que Rc é hidroxila e Rd e Re são independentemente hidrogênio ou alquila), ou carboxilquilaminoalquila.

Mais preferivelmente, AR^2 é tiofen-2-ila, piridin-3-ila, quinolin-6-ila, benzotiazol-2-ila, benzoxazol-2-ila, benzofuran-2-ila, benzofuran-5-ila, benzotien-2-ila, furan-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-pirrol-2-ila, tiazol-2-ila, 1H-indol-2-ila, 1H-indol-5-ila, 1H-indol-3-ila, 5 quinolin-3-ila, quinolin-8-ila, 1H-indazol-3-ila, 1H-benzotriazol-5-ila, isoquinolin-1-ila, isoquinolin-3-ila, quinoxalin-2-ila, quinolin-2-ila, 1H-benzimidazol-5-ila, quinolin-1-ila, piridin-2-ila, piridina-2-ila, quinolin-2-ila, furan-3-ila, tiofen-2-ila, ou tiofen-3-ila, mais preferivelmente benzofuran-2-ila, ou benzotien-2-ila, que é opcionalmente substituído com um ou dois 10 substituintes descritos no parágrafo imediatamente acima.

Ainda mais preferivelmente Ar^2 é benzofuran-2-ila e é mono-substituído na posição 3, 4 ou 5 ou di-substituído nas posições 4 e 7, preferivelmente o benzofuran-2-ila é mono-substituído na posição 3 ou 5 por 15 um substituinte descrito no parágrafo imediatamente acima. De modo mais preferido, os substituintes são independentemente selecionados a partir de cloro, fluoro, trifluorometila, metila, etila, metóxi, 1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi, 1- (2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-ilóxi, N,N-dimetilaminometila, N,N-dietilaminometila, 2- metoxietoximetila, fenoximetila, 2-metoxietóxi, 2- 20 morfolin-4-iletóxi, piridin-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-N,N-dimetilaminoetóxi, metoximetila, 3-i-propoximetila, morfolin-4-ilmetila, 3-hidroxipropiloximetila, 2-fluorofenoximetila, 3-fluorofenoximetila, 4-fluorofenoximetila, 3-metoxipropilóximetila, piridin-4-iloximetila, 2,4,6-trifluorofenoximetila, 2-oxopiridin-1-ilmetila, 2,2,2-trifluoroetoximetila, 4-imidazol-1-ilfenoximetila, 4- [1.2.4-triazin-1-ilfenoximetila, 2-feniletila, 25 pirrolidin-1-ilmetila, piperidin-1-ilmetila, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilmetila, 4-metilpiperazin-1-ilmetila, 3,3,3-trifluoropropiloximetila, 4-fluorofeniltiometila, 4-fluorofenilsulfinilmetila, 4-fluorofenilsulfonilmetila, piridin-3-ilmetiloximetila, tetraidropiran-4-ilóxi, 2,2,2-trifluoroetióxi, 2-pirrolidin-2-iletilóxi, piperidin-4-ilóxi, N-metil-N-benzilaminometila, N-

metil-N-2-feniletilaminometila, 3-hidroxiopropiltiometila, 3-hidroxiopropilsulfinilmetila, 3-hidroxiopropilsulfonil-metila, N-metil-N-2-indol-3-iletilaminometila, 2-(4-trifluoromeilfenil) etila, 2- (3-trifluorometoxifenil) etila, N- hidroxiaminocarbonil-metilaminometila, ou 3-(2-carboxietilamino-
5 metila).

De modo ainda mais preferido, Ar² é benzofuran-2-ila, que é substituído na posição 3 por N,N-dimetilaminometila, N,N-dietilaminometila, 2-fluorofenoximetila, 3-fluorofenoximetila, 4-fluorofenoximetila, piridin-4-iloximetila, 2,4,6-trifluorofenóxi-metila, 2-oxopiridin-1-ilmetila, 2,2,2-trifluoroetóxi-metila, 4-imidazol-1-ilfenoxi-metila, 4- [1.2.4]triazin-1-ilfenoximetila, 2-feniletila, 3-hidroxiopropiloximetila, 2-metoxietiloximetila, pirrolidin-1-ilmetila, piperidin-1-ilmetila, 4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetila, 4-metilpiperazin-1-ilmetila, 3,3,3- trifluoropropiloximetila, 4-fluorofeniltiometila, 4- fluorofenilsulfinilmetila, 4-fluorofenilsulfonilmetila, 2-(3-trifluorometoxifeniletila), N-metil-N-benzil-aminometila, N-metil-N-2-feniletilaminometila, 3-hidroxiopropiltiometila, 3-hidroxiopropilsulfinil-metila, 3-hidroxiopropilsulfonilmetila, N-metil-N-2-indol-3-iletileminometila, 2- (4-trifluorometilfenil) etila, N- hidroxiaminocarbonil-metilaminometila, ou 2-carboxietilamino-metila.

Ainda mais preferivelmente, Ar² é benzofuran-2-ila, que é substituído na posição 5 por 1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi, piperidin-4-ilóxi, tetraidropiran-4-ilóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 2-pirrolidin-1-iletilóxi, ou 1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-ilóxi.

Ainda mais preferivelmente, Ar² é 7-cloro-4-metilbenzofuran-2-ila, 4-metil-benzofuran-2-ila, 7-fluoro-4-metilbenzofuran-2-ila, ou 7-fluoro-4-fenoximetilbenzofuran-2-ila.

Ainda mais preferivelmente, Ar² é tiofen-2-ila, piridin-3-ila, 5-feniltiofen-2-ila, quinolin-6-ila, 4-feniltiazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, benzoxazol-2-ila, furan-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-pirrol-2-ila, 4-

(piridin-4-il)-tiazol-2-ila, 1H-indol-5-ila, 1H-indol-3-ila, quinolin-3-ila, quinolin-8-ila, 1H-indazol-3-ila, 1H-benzotriazol-5-ila, 1-metil-indol-3-ila, 4-MeO-quinolin-2-ila, quinolin-4-ila, 4- hidroxiquinolin-2-ila, piridin-2-ila, 3-hidroxipiridin-2-ila, 6-hidroxipiridin-2-ila, 6- (4-nitrofenóxi)piridin-2-ila, 4-
 5 (2-metoxietóxi)quinolin-2-ila, 4-(2-dimetilaminoetóxi) quinolin-2-ila, 6-bromopiridin-2-ila, 5-bromopiridin-3-ila, 4-metoxiquinolin-2-ila, 5-fenilpiridin-3-ila, 6-benziloxipiridin-2-ila, 6-(2-metilpropilóxi)-piridin-2-ila, 6-(2-feniletilóxi) piridin-2-ila, 4-(3,3,3-trifluoropropilóxi) quinolin-2-ila, 5-tiofen-3-ilpiridin-3-ila, 6-(4-acetilaminofenóxi)-piridin-2-ila, 6-(4-aminofenóxi)-piridin-2-ila, ou 5- (4-dimetilaminofenil) piridin-3-ila.

V. Ainda um outro grupo preferido de compostos da Fórmula (I) é aquele, em que Ar^2 é heteroarila. De modo preferido, Ar^2 é heteroarila opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, haloalquila, alcóxi, alcoxialquila, 15 hidroxialcóxi, hidroxialcoxialquila, alcoxialquilóxi, alcoxialquiloxialquila, aminoalquila, aminoalcóxi, haloalcóxi, haloalcoxialquila, fenilalquila opcionalmente substituído, feniloxialquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, heteroaralquilóxi opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, 20 heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído, heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído, alquilenos- $S(O)_nRa$ (em que n é 0 a 2 e Ra é hidroxialquila ou fenila opcionalmente substituído),- alquilenos- NRe - alquilenos $CONRcRd$ (em que Rc é hidroxila e Rd e Re são independentemente hidrogênio ou alquila), 25 ou carboxialquilaminoalquila.

De modo mais preferido, Ar^2 é tiofen-2-ila, piridin-3-ila, quinolin-6-ila, benzotiazol-2-ila, benzoxazol-2-ila, benzofuran-2-ila, benzofuran-5-ila, benzotien-2-ila, furan-2-ila, 1H-benzimidzol-2-ila, 1H-pirrol-2-ila, tiazol-2-ila, 1H-indol-2-ila, 1H-indol-5-ila, 1H-indol-3-ila,

quinolin-3-ila, quinolin-8-ila, 1H-indazol-3-ila, 1H-benzotriazol-5-ila, isoquinolin-1-ila, isoquinolin-3-ila, quinoxalin-2-ila, quinolin-2-ila, 1H-benzimidazol-5-ila, quinolin-1-ila, piridin-2-ila, piridin-2-ila, quinolin-2-ila, furan-3-ila, tiofen-2-ila, ou tiofen-3-ila, mais preferivelmente benzofuran-2-ila, ou benzotien-2-ila, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes descritos no parágrafo imediatamente acima.

Ainda mais preferivelmente, Ar² é benzofuran-2-ila e é mono-substituído na posição 3, 4 ou 5 ou di-substituído nas posições 4 e 7, de modo preferido o benzofuran-2-ila é mono-substituído na posição 3 ou 5 por um substituinte descrito no parágrafo imediatamente acima. De modo mais preferido, os substituintes são independentemente selecionados a partir de cloro, fluoro, trifluorometila, metila, etila, metóxi, 1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi, 1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-ilóxi, N,N-dimetilaminometila, N,N-dietilaminometila, 2-metoxietoximetila, fenoximetila, 2-metoxietóxi, 2-morfolin-4-iletóxi, piridin-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-N, N-dimetilaminoetóxi, metoximetila, 3-i-propoximetila, morfolin-4-ilmetila, 3-hidroxipropiloximetila, 2-fluorofenoximetila, 3-fluorofenoximetila, 4-fluorofenoxi-metila, 3-metoxipropiloximetila, piridin-4-iloximetila, 2,4,6-trifluorofenoximetila, 2-oxopiridin-1-ilmetila, 2,2,2-trifluoroetoximetila, 4-imidazol-1-ilfenoximetila, 4-[1,2,4-triazin-1-il-fenoximetila, 2-feniletila, pirrolidin-1-ilmetila, piperidin-1-ilmetila, 4- trifluorometilpiperidin-1-ilmetila, 4-metilpiperazin-1-ilmetila, 3,3,3-trifluoropropiloximetila, 4-fluorofeniltiometila, 4-fluorofenilsulfinilmetila, 4- fluorofenilsulfonilmetila, piridin-3-ilmetiloximetila, tetraidropiran-4-ilóxi, 2,2,2-trifluoroetilóxi, 2-pirrolidin-1-iletílóxi, piperidin-4-ilóxi, N-metil-N-benzilaminometila, N-metil-N-2-feniltilaminometila, 3-hidroxipropiltiometila, 3-hidroxipropilsulfinilmetila, 3- hidroxipropilsulfonil-metila, N-metil-N-2-indol-3-iletilaminometila, 2-(4-trifluorometilfenil) etila, 2-(3-trifluorometoxifenil) etila, N-hidroxiaminocarbonil-metilaminometila, ou 3-

Ainda mais preferivelmente, Ar² é benzofuran-2-ila, que é substituído na posição 3 por N,N-dimetilaminometila, N,N-dietilaminometila, 2-fluorofenoximetila, 3-fluorofenoximetila, 4-fluorofenoximetila, piridin-4-iloximetila, 2,4,6-trifluorofenoximetila, 2-oxopiridin-1-ilmetila, 2,2,2-trifluoroetóxi-metila, 4-imidazol-1-ilfenóxi-metila, 4- [1.2.4]triazin-1-ilfenoximetila, 2-feniletila, 3- hidroxipropiloximetila, 2-metoxietilxioimetila, pirrolidin-1-ilmetila, piperidin-1-ilmetila, 4-trifluorometil- piperidin-1-ilmetila, 4-metilpiperazin-1-ilmetila, 3,3,3-trifluoropropiloximetila, 4-fluorofeniltiometila, 4- fluorofenilsulfinilmetila, 4- fluorofenilsulfonilmetila, 2-(3-trifluorometoxifeniletila)-, N-metil-N-benzil-aminometila, N-metil-N-2-feniletilaminometila, 3- hidroxipropiltiometila, 3-hidroxipropilsulfinil- metila, 3- hidroxipropilsulfonilmetila, N-metil-N-2-indol-3-iletileminometila, 2-(4-trifluorometilfenil)etila, N-hidroxiaminocarbonil-metilaminometila, ou 2-carboxietilamino-metila.

Ainda mais preferivelmente, Ar² é benzofuran-2-ila, que é substituído na posição 5 por 1-ciclopropilpiperidin-4-ilóxi, piperidin-4-ilóxi, tetraidropiran-4-ilóxi, 2,2,2- trifluoretóxi, 2-pirrolidin-1-iletíloxi, ou 1(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-ilóxi.

De modo ainda mais preferido, Ar² é 7-cloro-4-metilbenzofuran-2-ila, 4-metil-benzofuran-2-ila, 7-fluoro-4-metilbenzofuran-2-ila, ou 7-fluoro-4-fenoximetilbenzofuran-2-ila.

Ainda mais preferivelmente, Ar² é tiofen-2-ila, piridin-3-ila, 5-feniltiofen-2-ila, quinolin-6-ila, 4-feniltiazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, benzoxazol-2-ila, furan-2-ila, 1H-benzimidazol-2-ila, 1H-pirrol-2-ila, 4-(piridin-4-il)-tiazol-2-ila, 1H-indol-5-ila, 1H-indol-3-ila, quinolin-3-ila, quinolin-8-ila, 1H-indazol-3-ila, 1H-benzotiazol-5-ila, isoquinolin-1-ila, isoquinolin-3-ila, quinoxalin-2-ila, quinolin-2-ila, 1H-benzimidazol-5-ila, 1-metil-indol-3-ila, 4-MeO-quinolin-2-ila, quinolin-4-ila, 4-hidroxiquinolin-2-

ila, piridin-2-ila, 3-hidroxi-piridin-2-ila, 6-hidroxi-piridin-2-ila, 6-(4-nitrofenóxi) piridin-2-ila, 4-(2-metoxietóxi) quinolin-2-ila, 4-(2-dimetilaminoetóxi) quinolin-2-ila, 6-bromopiridin-2-ila, 5-bromopiridin-3-ila, 4-metoxiquinolin-2-ila, 5-fenilpiridin-3-ila, 6-benziloxipiridin-2-ila, 6-(2-metilpropilóxi)-piridin-2-ila, 6-(2-feniletilóxi)piridin-2-ila, 4-(3,3,3-trifluoropropilóxi) quinolin-2-ila, 5-tiofen-3-ilpiridin-3-ila, 6-(4-acetilaminofenóxi)-piridin-2-ila, 6-(4-aminofenóxi)-piridin-2-ila, ou 5-(4-dimetilaminofenil) piridin-3-ila.

10 Dentro dos grupos acima preferidos II, III, IV e V, e dos grupos mais preferidos, ainda mais preferidos e particularmente preferidos contidos nos mesmos, o grupo de compostos mais preferido é aquele, em que Y é alquilenos reto, preferivelmente etileno ou n-propileno, preferivelmente etileno.

15 Dentro dos grupos II, III, IV e V acima preferidos, e dos grupos mais preferidos, ainda mais preferidos e particularmente preferidos contidos nos mesmos, um grupo de compostos ainda mais preferido é aquele, em que Y é alquilenos ramificado, preferivelmente $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{i-C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2-$, ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ e a estereoquímica no carbono quiral é (S). Mais preferivelmente, Y é $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$.

20 Dentro dos grupos II, III, IV e V, acima preferidos, e dos grupos mais preferidos, ainda mais preferidos e particularmente preferidos contidos nos mesmos, ainda um outro grupo de compostos mais preferido é aquele, em que Y é $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ e a estereoquímica no carbono quiral é (R).

25 Dentro dos grupos II, III, IV, e V acima preferidos e dos grupos mais preferidos, ainda mais preferidos e particularmente preferidos contidos nos mesmos, ainda um outro grupo de compostos mais preferido é aquele, em que Y é $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{R}')\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}')\text{CH}_2$, em que R' é alquiltio, alquilsulfonila, fenilalquiltio opcionalmente substituído,

fenilalquilsulfonila opcionalmente substituído, hidróxi, ou fenóxi opcionalmente substituído, preferivelmente fenila, fenóxi, 4-clorofenila, ciclohexila, benziltio, benzilsulfonila, metiltio, metilsulfonila, ou hidróxi.

5 VI. Ainda um outro grupo preferido de compostos da fórmula (I) é aquele, em que X é -O-, R¹ e R³ são hidrogênio, Ar¹ é fenileno, Ar² é aralquenila, Y é alquilenos ramificados, e CONHOH e X estão na posição 1 e 4 do anel fenileno. De modo preferido, Ar² é trans fenilCH=CH-, em que fenila é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, alcóxi, metilenodióxi, ou hidroxila.

10 O escopo dos termos contidos nos grupos II-VI acima são tal como definido na seção de definição deste Pedido.

A referência às modalidades preferidas acima expostos tem a intenção de incluir todas as combinações de grupos particulares e preferidos, a não ser que mencionado de outro modo.

15 SÍNTESE GERAL

Os compostos desta invenção podem ser produzidos pelos métodos ilustrados no esquema de reação abaixo apresentado.

Os materiais de partida e os reagentes usados na preparação
destes compostos ou estão disponíveis a partir de fornecedores comerciais,
20 tais que Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance Calif.), ou Sigma (St. Louis, Mo) ou são preparados através de métodos conhecidos daqueles versados na técnica, de acordo com procedimentos expostos nas referências, tais que em Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon
25 Compounds, Volumes 1-5 e Suplementares (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª Edição) e Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estes esquemas são meramente ilustrativos de alguns métodos,

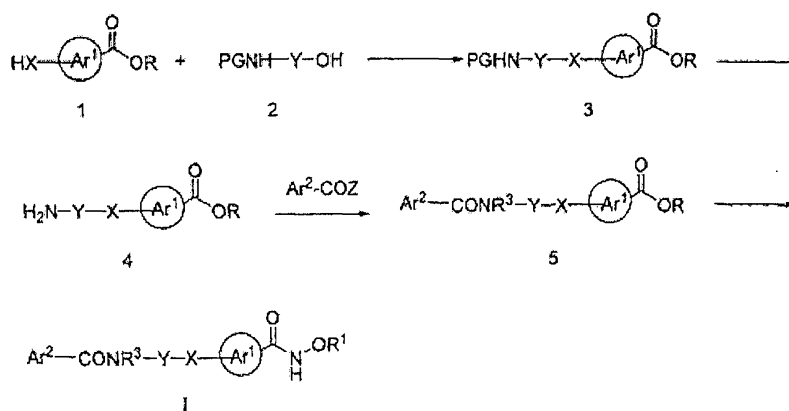
através dos quais os compostos desta invenção podem ser sintetizados, e várias modificações podem ser introduzidas nestes esquemas, e serão sugeridas àqueles versados na técnica, tendo como referência a presente exposição. Os materiais de partida e os intermediários da reação podem ser

5 isolados e purificados, se desejado, através do uso de técnicas convencionais, incluindo, mas não limitadas a filtração, destilação, cristalização, cromatografia e as similares. Tais materiais podem ser caracterizados através do uso de meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

10 A não ser que especificado de outro modo, as reações aqui descritas ocorrem sob pressão atmosférica e em uma faixa de temperaturas de cerca de -78°C a cerca de 150°C , mais preferivelmente em de cerca de 0°C a cerca de 125°C , e de modo mais preferido em temperatura ambiente, por exemplo, de cerca de 20°C .

15 Os compostos da Fórmula (I), em que X é $-\text{O}-$ ou $\text{S}(\text{O})_n-$, em que n é de 0 a 2, e outros grupos são como descritos no Sumário da invenção e podem ser preparados através do procedimento ilustrado e descrito no Esquema A abaixo.

Esquema A



20 A reação de um composto da fórmula I, em que R é alquila, X é $-\text{O}-$ ou $-\text{S}-$ e Ar^1 é como definido no Sumário da Invenção com um

aminoálcool da fórmula 2, em que PG é um grupo de proteção amino adequado, provê um composto da fórmula 3. A reação é executada na presença de trifenilfosfina e de azodicarboxilato de diisopropila, em um solvente adequado, tal que tetraidrofurano, e os similares.

- 5 Compostos da fórmula 1, tais que 4-hidroxibenzoato de metila, 4-mercaptopbenzoato de metila e 3-hidroxiisoxazol-5-carboxilato de metila estão comercialmente disponíveis. Os compostos da fórmula 2 podem ser preparados a partir de aminoálcoois comercialmente disponíveis, através da reação da amina com um grupo de proteção amino adequado, tal que
- 10 benziloxicarbonila, terc-butoxicarbonila e os similares, sob condições de reação bem conhecidas na técnica. Uma descrição detalhada de grupos de proteção amino adequadas e das condições de reação para a sua preparação pode ser encontrada em T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981, cujas ensinamentos são
- 15 incorporados a esta, a título referencial. Aminoálcoois, tais que 2-etanolamina, 2-amino-1-propanol, 2-metilaminoetanol, 2-amino-2-metil-1-propanol, 2-amino-1-propanol, 4-amino-2-butanol, e 1-amino-2-butanol estão comercialmente disponíveis. Em alternativa, os compostos da fórmula 2
- 20 podem ser preparados a partir de aminoácidos comercialmente disponíveis, através da proteção do grupo amino com um grupo de proteção adequado, seguido pela redução do grupo ácido ao grupo hidróxi com um agente de redução adequado, sob condições bem conhecidas na técnica. Se compostos da Fórmula (I), em que X é $-\text{SO}_2$, forem desejados, o composto correspondente da fórmula 3, em que X é $-\text{S}-$, pode ser tratado com um agente
- 25 de oxidação, tal que OXONE®, ácido m-cloroperbenzóico, e os similares.

Remoção do grupo de proteção em 3 fornece um composto da fórmula 4. As condições de reação empregadas para a remoção do grupo de proteção amino dependem da natureza do grupo de proteção. Por exemplo, se o grupo de proteção for terc-butoxicarbonila, ele é removido sob condições de

reação ácidas. Ácidos adequados são ácido trifluoroacético, ácido clorídrico, e os similares, em um solvente orgânico adequado, tal que metanol, dioxano, tetraidrofurano, e os similares. Se o grupo de proteção for benzila ou benziloxycarbonila, ele é removido sob condições de reação de hidrogenação catalítica. Catalisadores adequados são catalisadores à base de paládio e outros conhecidos na técnica. Outras condições de reação adequadas para a sua remoção podem ser encontradas em T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981. A reação é executada em um solvente orgânico inerte, tal que cloreto de metileno, tetraidrofurano, dioxano, e os similares.

A reação de 4 com um ácido ou derivado de ácido (por exemplo, halogeneto ácido) da fórmula Ar^2-COZ , em que Z é hidróxi ou halo, provê um composto da fórmula 5. De novo, as condições de reação empregadas dependem da natureza do grupo Z. Se Z for hidróxi, a reação é executada, de modo típico, na presença de um agente de acoplamento adequado, por exemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitriesspirrolidino-fosfônio (PyBOP®), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-tetrametil-urônio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil urônio (HATU), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC. HCl), ou 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), opcionalmente na presença de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt. H_2O), e uma base, tal que N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, N-metilmorfolina, e os similares. A reação é executada, de modo típico, em de 20 a 30°C, de modo preferido a cerca de 25°C, e requer de 2 a 24 horas para ser completada. Solventes de reação adequados são solventes inertes, tais que solventes orgânicos halogenados (por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, e os similares), acetonitrila, N,N-dimetilformamida, solventes etéreos, tais que tetraidrofurano, dioxano, e os similares. De modo preferido, a reação é executada com HOBt, H_2O , EDC.

HCl em diclorometano ou N,N- dimetilformamida.

Quando Ar^2COZ é um halogeneto ácido, a reação é executada na presença de uma base adequada (por exemplo, trietilamina, diisopropilamina, piridina, e os similares). Solventes de reação adequados são solventes orgânicos polares, tais que tetraidrofurano, acetonitrila, N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano, ou quaisquer misturas adequadas dos mesmos. O halogeneto ácido, tal que o cloreto ácido, pode ser preparado através da reação dos ácidos correspondentes com um agente de halogenação, tal que cloreto de oxalila, cloreto de tionila, oxicloreto de fósforo, e os similares. Os ácidos da fórmula Ar^2COZ ou estão comercialmente disponíveis, ou podem ser preparados a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis, através de métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido fenilacético, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico, e ácido benzofuran-2-carboxílico estão comercialmente disponíveis. Outros, tais que o ácido 3-fenoximetilbenzofuran-2-carboxílico podem ser prontamente preparados a partir do ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico, primeiramente através de sua conversão ao ácido 2- bromometilbenzofuran-2-carboxílico (através de sua bromação com N-bromossuccinimida sob condições conhecidas na técnica) seguido pela reação com fenol. O composto 5, em que R^3 é hidrogênio, pode ser opcionalmente convertido a um composto da fórmula 5, em que R^3 é diferente de hidrogênio, através de sua reação com um agente de alquilação, sob condições bem conhecidas na técnica.

O Composto 5 é então convertido a um composto da Fórmula (I), através de sua reação com hidroxilamina aquosa, na presença de uma base, tal que hidróxido de sódio e uma mistura de solventes orgânicos, tais que tetraidrofurano e metanol. Em alternativa, o grupo ácido em 5 é primeiramente ativado com um agente de acoplamento adequado, tal que hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC. HCl), ou

1,3- diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), opcionalmente na presença de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT. H₂O), em um solvente orgânico adequado, tal que dimetilformamida, e os similares, e então reagido com hidrocloreto de hidroxilamina, na presença de uma base, tal que N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, N-metilmorfolina, e os similares. Os compostos da Fórmula (I) podem ser também preparados a partir do composto 5, através dos métodos expostos na Patente U. S. 5.998. 412, cuja exposição é aqui incorporada, a título referencial, em sua totalidade.

Um composto da fórmula (I) pode ser convertido a outros compostos da Fórmula (I). Por exemplo, um composto da Fórmula (I), em que Ar¹ é fenileno, X é -O-, Y é etileno, Ar² é 3-dimetilaminometibenzofuran-2-ila, R¹ e R³ são hidrogênio e podem ser preparados pela reação de um composto da Fórmula 44, em que Ar¹ é fenileno, X é -O-, Y é etileno, e R é alquila, com o ácido metilbenzofuran-2-carboxílico, tal como acima descrito, para fornecer um composto da fórmula 5, em que Ar² é 3-metilbenzofuran-2-ila. A bromação do grupo metila com um agente de bromação adequado, tal que N-bromossuccinimida, seguido pela reação com dimetilamina, fornece o composto 3-dimetilaminobenzofuran-2-ila, que é então convertido ao composto desejado, sob as condições de reação acima descritas.

Utilidade

Os compostos desta invenção são inibidores de enzimas histona deacetilase e são, portanto, úteis no tratamento de doenças proliferativas, tais que câncer, tal que de pulmão, cólon, AML, MML, da pele, mama, ovário, próstata, fígado, cérebro e pele, psoríase, distúrbio fibroproliferativo, tal que fibrose do fígado, distúrbio proliferativo de músculo liso, tal que aterosclerose e restenose, doenças inflamatórias, tais que artrite, doenças que envolvem a angiogênese, tais que câncer, retinopatia diabética, distúrbio hematopoiético, tal que anemia, infecções fúngicas, parasíticas e bacterianas, infecção viral, doenças autoimunes, tais que artrite, esclerose

múltipla, lupus, alergias, asma, rinite alérgica, e transplante de órgãos, e distúrbios bipolares. Em adição, os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de infecção por hepatite C.

Verificação

5 A capacidade dos compostos desta invenção para inibir as enzimas histona deacetilase pode ser testada em ensaios *in vitro* e *in vivo*, descritos nos ensaios biológicos dos Exemplos 1 e 2 abaixo. A atividade de hcv dos compostos desta invenção foi testada em um ensaio de replicação de hvc na Universidade de Georgetown. Os compostos podem ser também
10 testados quando à atividade de hvc utilizando o ensaio de replicação descrito em Korner, V. L. et al., Science 1999 Jul 2: 285 (5424): 110-3.

Administração e Composições Farmacêuticas

Em geral, os compostos desta invenção serão administrados em uma quantidade terapeuticamente efetiva, através de qualquer um dos
15 modos aceitos de administração para agentes, que servem a utilidades similares. A quantidade efetiva do composto desta invenção, isto é, o ingrediente ativo, irá depender de numerosos fatores, tais que a severidade da doença a ser tratada, a idade e a saúde relativa do paciente, a potência do composto usado, a via e a forma de administração, e de outros fatores.

20 Quantidades terapeuticamente efetivas de compostos da Fórmula (I) podem estar aproximadamente na faixa de 0,1- 50 mg por quilograma de peso corpóreo do receptor, por dia; de modo preferido, de cerca de 0,5- 20 mg/ kg/ dia. Deste modo, para a administração a uma pessoa de 70 kg, a faixa de dosagem seria, de modo mais preferido, de cerca de 35
25 mg a 1, 4 g por dia.

De modo geral, os compostos desta invenção serão administrados como composições farmacêuticas através de uma das seguintes vias: administração oral, sistêmica, (por exemplo, transdérmica, intranasal ou através de supositório), ou parenteral (por exemplo, intramuscular,

intravenosa ou subcutânea). O modo de administração preferido é o oral ou parenteral, usando um regime de dosagem diário conveniente, que pode ser ajustado de acordo com o grau do distúrbio. As composições orais podem assumir a forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, semi-sólidos, pós, 5 formulações para a liberação sustentada, soluções, suspensões, elixires aerossóis, ou quaisquer outras composições apropriadas.

A escolha da formulação depende de vários fatores, tais que o modo de administração da droga (por exemplo, para a administração oral, formulações sob a forma de comprimidos, pílulas ou cápsulas são preferidas) 10 e a biodisponibilidade da substância da droga. Recentemente, formulações farmacêuticas foram desenvolvidas especialmente para drogas, que apresentam baixa biodisponibilidade, com base no princípio de que a biodisponibilidade pode ser aumentada pelo aumento da área superficial, isto é, pela diminuição do tamanho da partícula. Por exemplo, a Pat. U.S. Nº 4. 15 107. 288 descreve uma formulação farmacêutica tendo partículas na faixa de tamanho de 10 a 1.000 nm, nas quais o material ativo é suportado sobre uma matriz reticulada de macromoléculas. A Pat. U.S. Nº 5. 145. 684 descreve a produção de uma formulação farmacêutica, na qual a substância da droga é pulverizada em nanopartículas (tamanho de partícula médio de 400 nm), na 20 presença de um modificador superficial, e então dispersadas em um meio líquido, para fornecer uma formulação farmacêutica, que exhibe biodisponibilidade acentuadamente elevada.

As composições compreendem, de modo geral, um composto da Fórmula (I), em combinação com pelo menos um excipiente 25 farmacêuticamente aceitável. Excipientes aceitáveis são não- tóxicos, auxiliam à administração, e não afetam, de modo adverso, o benefício terapêutico do composto da Fórmula (I). Um tal excipiente pode ser qualquer sólido, líquido, semi- sólido ou, no caso de uma composição em aerossol, um excipiente gasoso, que está geralmente disponível para aquele versado na

técnica.

Excipientes farmacêuticos sólidos incluem amido, celulose, talco, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de magnésio, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, cloreto de sólido leite desnatado seco, e os similares. Excipientes líquidos e semi-sólidos podem ser selecionados a partir de glicerol, propileno glicol, água, etanol, e vários óleos, incluindo aqueles de petróleo, animais, vegetais ou de origem sintética, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo, etc. Veículos líquidos preferidos, em particular para soluções injetáveis, incluem água, dextrose aquosa, e glicóis.

Gases comprimidos podem ser usados pra dispersar um composto da presente invenção em forma de aerossol. Gases inertes, adequados para este propósito, são nitrogênio, dióxido de carbono, etc.

Outros excipientes farmacêuticos adequados, e suas formulações, são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company), 18ª Edição, 1990).

A quantidade do composto em uma formulação pode variar dentro de toda a faixa empregada por aqueles versados na técnica. De modo típico, a formulação deverá conter, em uma base de percentual em peso (% em peso), de cerca de 0,01- 99,99%, em peso, de um composto da Fórmula (I), com base na formulação total, o equilíbrio consistindo de um ou mais excipientes farmacêuticos. De modo preferido, o composto está presente em um nível de cerca de 1-80%, em peso. Formulações farmacêuticas representativas, contendo um composto da Fórmula (I), são descritas abaixo.

Como previamente mencionado, os compostos desta invenção podem ser administrados em combinação com agentes anti-câncer conhecidos. Tais agentes anti-câncer conhecidos incluem os seguintes: moduladores de receptor de estrogênio, moduladores de receptor de androgênio, moduladores de receptor retinóide, agentes citotóxicos, agentes

antiproliferativos, inibidores de fenil-proteína transferase, inibidores de HMG-CoA redutase, inibidores de HIV protease, inibidores de transcriptase reversa, inibidores de DNA metil transferase, e outros inibidores de angiogênese. O composto dos compostos da presente invenção são particularmente úteis quando administrados em combinação com terapia e radiação. Inibidores de angiogênese preferidos são selecionados a partir do grupo, que consiste de um inibidor de tirosina quinase, um inibidor de fator de crescimento derivado de epiderme, um inibidor de fator de crescimento derivado de fibroblasto, um inibidor de fator de crescimento derivado de plaqueta, um inibidor de MMP (matriz metaloprotease), um bloqueador de integrina, interferon- alfa, interleucina -12, polissulfato de pentosano, um inibidor de ciclooxigenase, carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, esqualamina, 6- O-cloroacetil- carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, e um anticorpo de VEGF.

Moduladores de receptor de estrogênio preferidos são tamoxifeno e raloxifeno.

“Moduladores de receptor de estrogênio” refere-se a compostos, que interferem com, ou inibem a ligação de estrogênio ao receptor, independentemente do mecanismo. Exemplos de moduladores de receptor de estrogênio incluem, mas não estão limitados a, tamoxifeno, raloxifeno, iodoxifeno, LY 353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrante, propanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropóxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etóxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetila, 4,4'-diidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, e SH646.

“Moduladores de receptor de androgênio” refere-se a compostos que interferem com, ou inibem a ligação de androgênios ao receptor, independentemente do mecanismo. Exemplos de moduladores de receptor de androgênio incluem finasterida e outros inibidores de 5 α -redutase, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, e acetato de abiraterona.

“Moduladores de receptor retinóide” refere-se a compostos, que interferem com, ou inibem a ligação de retinóides com o receptor, independentemente do mecanismo. Exemplos de tais moduladores de receptor retinóide incluem bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinóico, ácido 9-cis-retinóico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans -N-(4'-hidroxifenil) retinamida, e N-4-carboxifenil retinamida.

“Agentes citotóxicos” referem-se a compostos, que causam a morte celular primariamente pela interferência, de modo direto, com o funcionamento celular, ou que inibem ou interferem com a miose celular, incluindo agentes de alquilação fatores de necrose do tumor, intercaladores, inibidores de microtubulina, e inibidores de topoisomerase.

Exemplos de agentes citotóxicos incluem, mas não estão limitados a, tirapazimina, sertenef, caquetina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, alteretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolimid, heptaplatina, estramustina, tosilato de improssulfano, trofosfamida, numustina, cloreto de dibrospídeo, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, deixifosfamida, cis-aminadicloro (2-metil-piridina) platina, benzilguanina, glufosfosfamida, GPX100 tetracloreto de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina) -mu- [diamina-platina (II)] bis [diamina (cloro) platina (II)], diaziridinileespermina, trióxido arsênico, 1- (11-dodecilamino-10- hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-deamino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755, e 4-demetoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (vide WO 00/ 50032).

Exemplos de inibidores de microtubulina incluem paclitaxel, sulafto de vindesina, 3, 4'-dideidro-4'-deoxi-8'-norvincalécoblastina,

docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cernadotina, RPR 109881, BMS 184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil) benzeno sulfonamida, anidrovinblastina, N,N- dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-propil-L-prolina -t-butilamida, TDX258, e BMS 188797.

Alguns exemplos de inibidores de topoisomerase são topotecano, hicaftamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benzilideno-chartreusina, 9- metóxi-N,N- dimetil-5-nitropirazol[3,4,5-k]acridina -2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3- diidro-9-hidroxi-4-metil-1H, 12H-benzo[de]pirano[3',4':b, 7]-indolizino [1,2b]quinolina-10,13 (9H, 15H)diona, lurtotecano, 7- [2- (N-isopropilamino)-etil]- (20S)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, fosfato de etoposídeo, teniposídeo, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-deoxi-etoposídeo, GL 331, N- (2-(dimetilamino) etil)-9-hidróxi-5,6-dimetil-6H-pirido [4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa, 9b) -9- [2- [N- [2-(dimetilamino) etil] -N-metilamino]etil]-5- [4-hidróxi-3,5- dimetioxfenil]-5,5a, 6,8, 8a, 9-hexoidrofuro (3', 4': 6,7) colchic (2,3-d) -1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenodióxi)-5-metil-7-hidróxi-8-meoxibenzo [c] -fenantridínio, 6, 9 - bis [2-aminoetil] amino] benzo[g] isoguinolina-5, 10-diona, 5- (3-aminopropilamino)-7,10-diidróxi-2- (2-hidroxietilaminometil)-6H- pirazol [4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino) etilamino]-7-metóxi-9-oxo -9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N- (2-dimetilamino) etil) aridina-4-carboxamida, 6[[2- (dimetilamino) etil]amino]-3- hidróxi-7H- ineno[2,1-c]quinolin-7-ona, e dimesna.

"Agentes antiproliferativos" inclui oligonucleotídeos de DNA e RNA anti-sentido, tais que G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, e INX3001, e antimetabólitos, tais que enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluiridina, trimetrexato, fludarabina, caécitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina,

raltitrexed, paltitrexida, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-deóxi-2'-metilidenonecitidina, 2'-fluorometileno-2'-deoxicitidina, N- [5- (2,3- diidro-bwnzofuril) sulfonil]-N'- (3,4- diclorofenil) uréia, N6-[4-deóxi-4-[N2-[2(E), 4(E)- tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosila]adenina, aplidina, exeinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetraidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5- tienoil-L-glutâmico, aminopterina, 5-fluoroacila, alanosina, éster do ácido 11-acetil-8-carbamoiloximetil)-4-formil-6-metóxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo (7,4,1,0,0)- tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninase, 2'-ciano-2'-deóxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino duranosil citosina, e 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiosemicarbazona. "Agentes antiproliferativos" também inclui anticorpos monoclonais para fatores de crescimento, outros que aqueles relacionados sob "inibidores de angiogênese", tais que trastuzumab, e genes supressores de tumor, tais que p53, que podem ser fornecidos através de transferência de gene mediada por vírus recombinante (vide Pat. U.S. Nº 6. 069.134, por exemplo).

"Inibidores de HMG-CoA redutase" refere-se a inibidores de 3-hidróxi-3-metilglutaril- CoA redutase. Compostos que possuem atividade inibidora para HMG-CoA redutase podem ser prontamente identificados pelo uso de ensaios bem conhecidos na técnica. Por exemplo, vide os ensaios descritos na Pat. U.S. Nºs. 4.231.938, na col. 6, e na WO 84/021131, nas págs. 30-33. Os termos "inibidor de HMG-CoA redutase" e "inibidor de HMG-CoA redutase" possuem o mesmo significado quando aqui usados. Foi relatado (Int. J. Cancer, 20; 97 (6): 746- 50, 2002) que a terapia combinada com lovastatina, um inibidor de HMG-CoA redutase, e butirato, um inibidor de apoptose no modelo de carcinoma de pulmão de Lewis em camundongos, demonstrou a potenciação de efeitos antitumor.

Exemplos de inibidores de HMG-CoA redutase, que podem

ser usados, incluem, mas não estão limitados a lovastatina (MEVACOR®; vide Pat. U.S. N°s. 4.231.938; 4. 294. 926; 4. 319.039), simvastatina (ZOCOR®; vide Pat. U.S. N°s. 4.444. 784; 4. 820.850; 4. 294. 926), pravastatina (PRAVACHOL®; vide Pat. U.S. N°s 4.346.227; 4. 537. 859; 4. 410. 629; 5. 030. 447 e 5. 189. 589), fluvastatina (LESCOL®; vide Pat. U.S. N°s 5.354.772; 4. 911.165; 4.929. 437; 5.189.164; 5.118. 853; 5. 290. 946; 5. 356. 896), atorvastatina (LIPITOR®; vide Pat. U.S. N°s 5. 273.995; 4.681.893; 5.489.691; 5. 342. 952) e cerivastatina (também conhecido como rivastatina e BAYCHOL®; vide Pat. U.S. N° 5. 177.080). As fórmulas estruturais destes e de inibidores de HMG-CoA redutase adicionais, que podem ser usados nos presentes métodos, são descritos à página 87 de M. Ylpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, págs. 85-89 (5 de fevereiro de 1996) e Pat. U.S. N°s. 4. 782. 084 e 4. 885. 314. O termo inibidor de HMG-CoA redutase, como aqui usado, inclui todas as formas de lactona e de ácido aberto farmacologicamente aceitáveis (isto é, em que o anel lactona é aberto para formar o ácido livre), assim como formas de sal e éster dos compostos que possuem atividade inibidora de HMG- CoA redutase, e colquiquina, o uso de tais sais, éteres, formas de ácido aberto e lactona está incluído dentro do escopo desta invenção.

Em inibidores de HMG-CoA redutase, em que existe uma forma de ácido aberto, as formas de sal e éster podem ser preferivelmente formadas a partir do ácido aberto, e todas tais formas estão incluídas dentro do significado do termo " inibidor de HMG-CoA redutase", tal como aqui usado. De modo preferido, o inibidor de HMG-CoA redutase é selecionado a partir de lovastatina e simvastatina, e de modo mais preferido, de simvastatina.

Neste caso, o termo "sais farmacologicamente aceitáveis" no que se refere ao inibidor de HMG-CoA redutase, pode compreender sais não-tóxicos dos compostos empregados nesta invenção, que são geralmente



•

- 6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, (-)-6-[amino(4-clorofenil) (1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, (+)-6-[amino(4-clorofenil) (1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, 5(*S*)-n-butil-1-(2,3-dimetilfenil)-4-[1-(4-cianobenzil)-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, (*S*)-1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobenzil)-5-imidazolilmetil]-5-[2-(etanossulfonil)-metil]-2-piperazinona, 1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobenzil)-2-metil-5-imidazolilmetil]-2-piperizinona, 1-(2,2-difeniletil)-3-[N-(1-(4-cianobenzil)-1H-imidazol-5-iletel) carbamoil] piperidina, 4-{5-[4-hidroximetil-4-(4-cloropiridin-2-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-2-metilimidazol-1-ilmetil} benzonitrila, 4-{5-[4-hidroximetil-4-(3-clorobenzil)-piperidina-1-ilmetil]-2-metilimidazol-1-ilmetil} benzonitrila, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)benzil]-3H-imidazol-4-ilmetil} benzonitrila, 4-{3-[4-(5-cloro-2-oxo-2H [1,2']bipiridin-5'-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil} benzonitrila, 4-{3-[4-(2-oxo-2H [1,2']bipiridin-5'-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil} benzonitrila, 4-{3-[4-(2-oxo-2H [1,2']bipiridin-5'-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil} benzonitrila, 4-[3-(2-oxo-1-fenil-1,2-diidropiridin-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil} benzonitrila, 18,19-diidro-19-oxo-5H, 17H-6,10: 12, 16-dimeteno-1H-imidazo[4,3-c] [1,11, 4]dioxazaciclono-nadecina-9-carbonitrila, (±)-19,20-diidro-19-oxo-5H-18,21-etano-12, 14-eteno-6, 10-meteno-22H-benzo[d]imidazo [4,3-k] [1, 6, 9, 12]oxatriazaciclooctadecina-9-carbonitrila, 19,20-diidro-19-oxo-5H, 17H, -18,21-eteno-6,10: 12, 16-dimeteno-22H-imidazo [3,4-h] [1,8,11, 14] oxatriazaciclo-eicosina-9-carbonitrila, e (±)-19,20-diidro-3-metil-19-oxo-5H-18,21-etano-12,14-eteno-6,10-meteno-22H-benzo[d]imidazo [4,3-k] [1,6,9,12] oxatriazaciclooctadecina-9-carbonitrila.

Outros exemplos de inibidores de prenil-proteína transferase podem ser encontrados nas publicações e patentes que se seguem: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/ 21701, WO 97/23478, WO 97/38665, Wo

98/28980, WO 9829119, Wo 95/32987, Pat. U.S. Nºs 5.420.245, 5.523. 430, 5.532.359, 5.510510, 5.589.485, 5. 602.098, Publ. de Patente Européia 0 618 221, Publ. de Patente Européia 0 675 112, Publ. de Patente Européia 0 604 181, Publ. de Patente Européia 0696 593, WO 94/199357, WO 95/ 08542, 5 WO 95/ 11917, WO 95/ 12612, WO 954/ 12572, WO / 95 10514, Pat. U.S. Nº. 5. 661. 152, WO 95/ 10515, WO 95/ 10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/ 25086, WO 96/ 05529, WO 9606138, WO 96/ 06193, WO 96/ 16443, WO 96/ 21701, WO 96/21456, WO 96/ 22278, WO 96/ 24611, WO 96/ 17861, WO 96/ 33159, WO 96/ 34850, WO 96/34851, Wo 96/30017, 10 WO 96/ 30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/ 31111, WO 96/31477, WO 96/ 31478, WO 96/ 31501, Wo 97/00252, WO 97/ 03047, WO 97/003050, WO 97/ 04785, WO 97/ 02920, WO 97/ 17070, WO 97/23478, WO 97/ 26246, WO 97/ 30053, WO 97/ 44350, WO 98/ 02436, e Pat. U>S. Nº 5.532.359. para um exemplo da função de um inibidor de prenil-proteína 15 transfrase sobre a angiogênese vide J. of Cancer, vol. 35. Nº 9, págs. 1394-1401 (1999).

Exemplos de inibidores de HIV protease incluem amprenavir, abacavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, indinavir, nelfinavir, 20 tipranavir, ritonavir, saquinavir, ABT-378, AG 1776 e BMS-232, 632. Exemplos de inibidores de transcriptase reversa incluem delaviridina, efavirenz, GS -840, HB Y097, lamivudine, nevirapina, AZT, 3TC, ddC, e ddI. Foi relatado (Nat. Med. 8 (3): 225 -32, 2002) que inibidores de HIV protease, tais que indinavir ou saquinavir, possuem atividades antiangiogências potentes e promovem a regressão do sarcoma de Kaposi.

25 “Inibidores de angiogênese” refere-se a compostos, que inibiem a formação de novos vasos sanguíneos, independentemente do mecanismo. Exemplos de inibidores de angiogênese incluem, mas não estão limitados a, inibidores de tirosina quinase, tais que inibidores de recptores Flt-1 de tirosina quinase (VEGFR1) e Flk-1/ KDR (VEGFR20), inibidores de

15

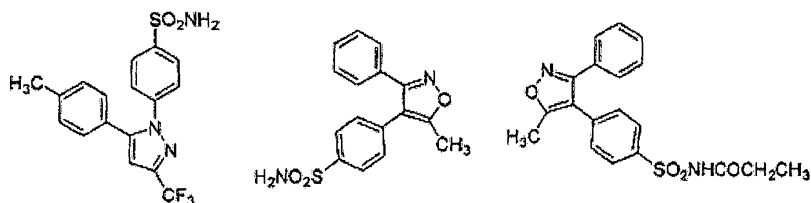
20

25

Tais compostos incluem, mas não estão limitados, àqueles expostos na Pat. U.S. Nº 5.474. 995, emitida em 12 de dezembro de 1995, Pat. U.S. Nº 5. 861.419, emitida em 19 de janeiro de 1999, Pat. U.S. Nº 6.001. 843, emitida em 14 de dezembro de 1999, Pat. U.S. Nº 6.020.343, emitida em 1 de fevereiro de 2000, Patente U.S. Nº 5. 409. 944, emitida em 25 de abril de 1995, Pat. U.S. Nº 5.436.265, emitida em 25 de julho de 1995, Pat. U.S. Nº 5.536.752, emitida em 16 de julho de 1996, Pat. U.S. Nº 5.550.142, emitida em 27 de agosto de 1996, Pat. U.S. Nº 5. 604.260, emitida em 18 de fevereiro de 1997. Pat. U.S. Nº 5. 698.584, emitida em 16 de dezembro de 1997, Pat. U.S. Nº 5. 710.140, emitida em 20 de janeiro de 1998, WO 94/15932, publicada em 21 de julho de 1994, Pat. U.S. Nº 5.344.991, emitida em 6 de junho de 1994, Pat. U.S. Nº 5.134.142, emitida em 28 de julho de 1992, Pat. U.S. Nº. 5.380.738, emitida em 10 de janeiro de 1995, Pat. U.S. Nº 5.393.790, emitida em 20 de fevereiro de 1995, Pat. U.S. 5.466.823, emitida em 14 de novembro de 1995. Pat. U.S. Nº. 5.633.272, emitida em 27 de maio de 1997, e Pat. U.S. Nº 5. 932.598, emitida em 3 de agosto de 1999, todas as quais são incorporadas a esta a título referencial. Outros exemplos de inibidores específicos de COX-2 incluem aqueles expostos na Patente U.S. 6.313.138, cuja exposição é incorporada a esta a título referencial, em sua totalidade.

Procedimentos sintéticos gerais e específicos para a preparação de compostos inibidores de COX-2 descritos acima são encontrados na Pat. U.S. Nº. 5.474.995, emitida em 12 de dezembro de 1995, Pat. U.S. Nº 5. 861. 419, emitida em 19 de janeiro de 1999, e Pat. U.S. Nº 6.001. 843, emitida em 14 de dezembro de 1999, todas as quais são incorporadas a esta, a título referencial.

Compostos que foram descritos como inibidores específicos de COX-2 e são, portanto, úteis na presente invenção, incluem, mas não estão limitados aos seguintes:



ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Compostos, que são descritos como inibidores específicos de COX-2 e são, portanto, úteis na presente invenção, e métodos de síntese dos mesmos, podem ser encontrados nas seguintes patentes, pedidos pendentes e publicações, que são incorporados a esta a título referencial: WO 94/ 15932, publicada em 21 de julho de 1994, Pat. U.S. Nº 5.344.991, emitida em 6 de junho de 1994, Pat. U.S. Nº 5.134.142, emitida em 28 de julho de 1992, Pat. U.S. Nº 5.380.738, emitida em 10 de janeiro de 1995, Pat. U.S. Nº 5.393.790, emitida em 20 de fevereiro de 1995, Pat. U. S. Nº 5.466.823, emitida em 14 de novembro de 1995, Pat. U.S. Nº 5.633.272, emitida em 27 de maio de 1997, e Pat. U.S. Nº 5.932.598, emitida em 3 de agosto de 1999.

Compostos, que são inibidores específicos de COX-2 e, portanto, úteis na presente invenção, e métodos de síntese dos mesmos, podem ser encontrados nas patentes que se seguem, pedidos pendentes e publicações, que são incorporados a esta a título referencial: Pat. U. S; Nº 5.474.995, emitida em 12 de dezembro de 1995, Pat. U.S. Nº 5.861.419, emitida em 19 de janeiro de 1999, Pat. U.S. Nº 6.001.843, emitida em 14 de dezembro de 1999, Pat. U.S. Nº 6.020.343, emitida em 1 de fevereiro de 2000, Pat. U.S. Nº 5.409.944, emitida em 25 de abril de 1995, Pat. U.S. Nº 5.436.265, emitida em 25 de julho de 1995, Pat. U.S. Nº 5.536.752, emitida em 16 de julho de 1996, Pat. U.S. Nº 5.550.142, emitida em 27 de agosto de 1996, Pat. U.S. Nº 5.604.260, emitida em 18 de fevereiro de 1997, Pat. U.S. Nº 5.698.584, emitida em 16 de dezembro de 1997, e Pat. U.S. Nº 5.710.140, emitida em 20 de janeiro de 1998.

Outros exemplos de inibidores de angiogênese incluem, mas

não estão limitados a, endostatina, ucraina, ranpirnase, IM 862, 5-metóxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil) oxiranil]-1-oxaspiro [2,5]oct-6-il(cloroacetil) carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4- (4-clorobenzoil)fenil]-metil] -1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM 101, 5 esqualamina, combrestatina, RPI 4610, NX 318838, fosfato de nanopentose sulfatado, 7,7-(carbonil-bis [imino -N-metil-4,2- pirrolcarbonil-imino [N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(di-sulfonato de 1,3-naftaleno), e 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona (SU 5416).

10 Como acima usado "bloqueadores de integrina" refere-se a compostos que antagonizam seletivamente, inibem ou se contrapõem à ligação de um ligante fisiológico com a $\alpha\gamma\beta_3$ - integrina, a compostos que antagonizam seletivamente, inibem ou se contrapõem à ligação de um ligante fisiológico com $\alpha\gamma\beta_5$ - integrina, a compostos que antagonizam, inibem ou se contrapõem à ligação de um ligante fisiológico tanto com a $\alpha\gamma\beta_3$ - integrina, 15 como com a $\alpha\gamma\beta_5$ - integrina, e a compostos que antagonizam, inibem ou se contrapõem à atividade da(s) integrina(s) particular(es) expressas nas células endoteliais capilares. O termo refere-se também a antagonistas de $\alpha\nu\beta_6$; $\alpha\nu\beta_8$; $\alpha_1\beta_1$; $\alpha_2\beta_1$; $\alpha_5\beta_1$; $\alpha_6\beta_1$; e $\alpha_6\beta_4$ integrinas; O termo também refere-se a antagonistas de quaisquer combinações de $\alpha\nu\beta_3$; $\alpha\nu\beta_5$; $\alpha\nu\beta_6$; $\alpha\nu\beta_8$; $\alpha_1\beta_1$; 20 $\alpha_2\beta_1$; $\alpha_5\beta_1$; $\alpha_6\beta_1$; e $\alpha_6\beta_4$ integrinas.

Alguns exemplos específicos de inibidores de tirosina quinase incluem N-(trifluorometilfenil)-5-metilsioxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilindenil) indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metóxi-6- [3- (4- 25 morfolinil) propóxi]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietóxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10, 11, 12- hexaidro -10- (hidroximetil)-10-hidróxi-9-metil-9,12-epóxi-1H-diindol [1,2,3-fg: 3', 2', 1'-kl]pirrol [3,4-i][1,6]benzodiazocin -1-ona, SH268, geisteína, ST1571, CEP2563, sulfonato de 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrol [2,3-d]piridinametano, 4- (3-

bromo-4-hidroxifenil) amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4- (4'-hidroxifenil) amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU 6668, SU 11248, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftlazinamina, e EMD121974.

Os presentes compostos são também úteis, isoladamente ou em
5 combinação com antagonistas de receptor de fibrinogênio e plaqueta (GP Iib/ IIIa), tais que tirofiban, para inibir a metástase de células cancerosas. As células do tumor podem ativar largamente plaquetas através da geração de trombina. Esta ativação está associada com a liberação de VEGF. A liberação de VEGF aumenta a metástase pelo aumento do extravasamento em pontos de
10 adesão do endotélio vascular (Amirkhosravi, Platelets, 10, 285-292, 1999). Portanto, os presentes compostos servem para inibir a metástase, isoladamente ou em combinação com os antagonistas de GP Iib/ IIIa. Exemplos de outros antagonistas de receptor de fibrinogênio incluem abciximab, eptifibatida, sibrafiban, lamifiban, lotrafiban, cromofiban e
15 CT50352.

“Inibidor de DNA metiltransferase” refere-se a compostos, que inibem a metilação da citosina base do DNA na posição C-5 da base pela enzima DNA metiltransferase. Exemplos de tal inibidor de DNA
20 metiltransferase incluem os compostos expostos nas patentes U.S. 6. 329.412 e 6. 268. 137. Inibidores de DNA metiltransferase específicos incluem 5-azacitosina e zebularine®.

Se formulados como uma dose fixa, tais produtos combinados empregam os compostos desta invenção dentro da faixa de dosagem acima descrita e outro(s) agente(s) farmaceuticamente ativo(s) dentro de sua faixa de
25 dosagem aprovada. Os compostos da presente invenção podem ser alternativamente usados em seqüência com agente(s) farmaceuticamente aceitáveis conhecido(s), quando uma formulação combinada não é apropriada.

O termo administração e variantes do mesmo (por exemplo, “administrar” um composto) com referência a um composto da invenção

compreende introduzir o composto, ou uma pró-droga do composto, no sistema do animal que esteja em necessidade de tratamento. Quando um composto da invenção, ou pró-droga do mesmo, é provido em combinação com um ou mais outros agentes ativos (por exemplo, um agente citotóxico, etc.), “administração” e suas variantes deve ser entendido como incluindo a introdução concorrente e seqüencial do composto ou pró-droga do mesmo e de outros agentes.

Como aqui usado, o termo “composição” tem a intenção de abranger um produto, que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto resultante, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados, nas quantidades especificadas.

Os compostos da presente invenção podem ser também co-administrados com outros agentes terapêuticos bem conhecidos, que são selecionados devido à sua utilidade particular contra a condição que está sendo tratada. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser também co-administrados com outros agentes terapêuticos contra o câncer bem conhecidos, que são selecionados devido à sua utilidade particular contra a condição, que está sendo tratada. Incluídos em tais combinações de agentes terapêuticos estão combinações de inibidores de farnesil-proteína transferase, expostas na Patente U.S. 6.313.138, e um agente antineoplástico. Deve ser também entendido que uima tal combinação de um agente antineoplástico e de um inibidor de farnesil- proteína transferase pode ser usada em conjunto com outros métodos de tratamento de câncer e/ ou tumores, incluindo a terapia de radiação e a cirurgia.

Exemplos de um agente antineoplástico incluem, de modo geral, agentes de estabilização de microtúbulo (tais que paclitaxel (também conhecido como Taxol®), docetaxel (também conhecido como Taxotere®, epotilona A, epotilona B, desoxipotilona A, desoxipotilona B, ous os seus

derivados; agentes de ruptura de microtúbulo; agentes de alquilação anti-metabólitos; epidofiloxina; uma enzima antienoplástica; um inibidor de topoisomerase; oricarbazina; mitoxantrona; complexos de coordenação de platina; modificadores de desposta biológica e inibidores de crescimento; 5 agentes terapêuticos hormonais /a nti- hormonais e fatores de crescimento hematopoiéticos.

Classes exemplares de agentes antineoplásticos incluem, por exemplo, a família de drogas antraciclina, as drogas vinca, as mitomicinas, as bleomicinas, os nucleosídeos citotóxicos, os taxanos, as epotilonas, 10 discodermolida, a família pteridina de drogas, diinenos e as podofilotoxinas. Membros particularmente úteis daquelas classes incluem, por exemplo, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclorometotrenato, mitomicina C, porfiromicina, Herceptin®, Tituxan®, 5-fluoroacila, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosina 15 arabinosídeo, podofilotoxina ou derivados de podofilotoxina, tais que colquicinas, etoposídeo, fosfato de etoposídeo ou teniposídeo, melfalan, vinblastina, vincristina, leurosídina, vindesina, leurosina, paclitaxel e os similares. Outros agentes antineoplásticos úteis incluem estramustina, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, bleomicina, tamoxifeno, ifosamida, 20 melfalano, hexametil melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, decarbazina, L-asparaginase, camptotecina, CPT-11, topotecan, ara-C, interleucinas. A classe preferida de agentes antineoplásticos são os taxanos e o agente antineoplástico preferido é paclitaxel.

A terapia de radiação, incluindo raios x ou raios gama, que são 25 fornecidos ou a partir de um feixe aplicado externamente ou pela implantação de fontes radioativas minúsculas, pode ser também usada em combinação com os compostos desta invenção isoladamente para o tratamento de câncer.

EXEMPLOS

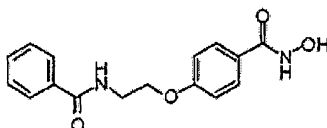
As preparações e exemplos que se seguem são fornecidos de

modo a permitir com que aqueles versados na técnica compreendam mais claramente e pratiquem a presente invenção. Eles podem ser considerados como limitativos ao escopo da invenção, mas sendo meramente ilustrativos e representativos da mesmo.

5 Exemplos Sintéticos

Exemplo 1

Síntese de N-hidróxi-4-(2-benzenocarbonilamino-etóxi)benzamida



Etapa 1:

A uma solução de 2-aminoetanol (3,1 g, 50 mmol) em THF
10 (10 ml) foi adicionado o anidrido de terc-butiloxycarbonila (10,9 g, 50 mmol)
em THF (150 ml). A mistura da reação foi agitada durante 3 horas, então
diluída com acetato de etila, lavada com HCl aquoso 0,5 M, e salmoura. A
camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e concentrada *in vacuo* para
fornecer 2-N-Boc-aminoetano, que foi diretamente usado no etapa que se
15 segue.

Etapa 2:

A uma solução de trietilfosfina (17,7 g, 67,5 mmol) em THF
anidro (135 ml) foi adicionado DIAD (13,6 g, 67,5 mmol). A solução foi
agitada até que um precipitado branco fosse formado (2 a 10 minutos). Após
20 um período adicional de 60 minutos, uma solução de 2-N-Boc amino-etanol
(7,2 g, 45 mmol) e 4-hidroxibenzoato de metila (6,8 g, 45 mmol) em THF (25
ml) foi adicionado e a agitação foi continuada durante 5 horas. A mistura da
reação foi concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia de cintilação
para fornecer 4-(2-N-Boc aminoetóxi) benzoato de metila. Em alternativa, o
25 material bruto pode ser diretamente usado no etapa que se segue.

Etapa 3:

A uma solução de 4- (2-N- Boc aminoetóxi) benzoato de

102

15

20

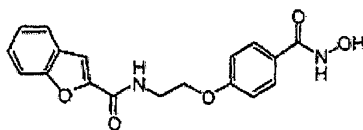
25

Procedendo como no Exemplo 1, Etapas 1-4 acima, mas substituindo 2-aminoetanol por (S) - (+)-2-amino-1-butanol, foi fornecido o

hidrocloreto de 4- (2S-aminobutóxi) benzoato de metila.

Exemplo 2

Síntese de N-hidróxi-4-[2-(benzofuran-2-il-carbonilamino) -etóxi] benzamida



Etapa 1:

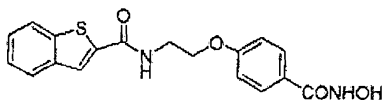
5 Uma mistura do ácido benzofuran-2-carboxílico (0,162 g, 1 mmol), EDC•HCl (0,268 g, 1,4 mmol) e HOBT•H₂O (0,203 g, 1,5 mmol) em DMF (6 ml) foi agitada durante 2 horas. Hidrocloreto de 4-(2-aminoetóxi) benzoato de metila (0,232 g, 1 mmol) foi adicionado, seguido por trietilamina (0,121 g, 12 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 2 horas e então

10 diluída com acetato de etila, lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada, e salmoura. A camada orgânica foi concentrada in vacuo e o 4-[2-(benzofuran-2-il-carbonilamino) etóxi]benzoato bruto foi convertido ao composto do título, como descrito no Exemplo 1, Etapa 4, acima.

RMN ¹H (DMSO- d₆): δ 11,05 (s, 1H), 8,92 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46m (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J+ 8,2 Hz, 2H), 4, 18 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3, 67 (m, 2H). EM (calc.): 340,1; MS (ESI m/e: (M + 1H)⁺: 339, 1.

Exemplo 3

20 Síntese de N-hidróxi-4-[2-(benzotiofen-2-il-carbonilamino)-etóxi]-benzamida



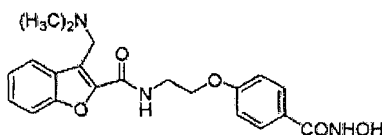
A uma suspensão de hidrocloreto de 4-(2-aminoetóxi) benzoato de metila (0,232 g, 1 mmol) em THF (6 ml) foi adicionado cloreto de benzotiofeno-2-carbonila (0,150 g, 1 mmol), seguido por trietilamina

(0,121 g, 1,2 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 1 hora e diluída com acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada com HCl aquoso a 0,5 M, solução de bicarbonato de sódio saturada, e salmoura. A camada orgânica foi concentrada *in vacuo* e 4-[2- (benzotiofen-2-il-carbonilamino) etóxi]benzoato de metila bruto foi convertido ao composto do título, como descrito no Exemplo 1, Etapa 5, acima.

Procedendo como descrito no Exemplo 3 acima, mas substituindo o hidrocloreto de 4-(2-aminoetóxi) benzoato de metila pelo hidrocloreto de 4-(2S-aminobutóxi) benzoato de metila e cloreto de benzotiofeno -2-carbonila por cloreto de cinamoíla, foi fornecido N- hidróxi-4- [2S- (trans-cinamoilamino) butóxi] benzamida.

Exemplo 4

Síntese de N-hidróxi-4-[2-(3-dimetilaminobenzofuran-2-ilcarbonilamino)-etóxi]-benzamida



Etapa 1

A uma solução do ácido 3-metil-benzofuran-2- carboxílico (0,98 g, 5,6 mmol) e 5 gotas de DMF em THF (25 ml) foi adicionado cloreto de oxalila (0,53 ml, 6, 1 mmol). Após agitação da solução durante 1 hora em temperatura ambiente, metanol (20 ml) e TEA (7 ml) foram adicionados. A suspensão foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, então concentrada e dissolvida em acetato de etila (100 ml) e lavada com NaHCO_3 (100 ml) brando. A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e concentrada para coletar o éster metílico do ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico (1 g) como um sólido castanho. O éster metílico bruto foi usado em purificação adicional.

Etapa 2

Uma solução do éster metílico do ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico (1,0 g, 5,3 mmol), NBS (0,95 g, 5,3 mmol) e AIBN (87 mg, 0,53 mmol) foi aquecida até o refluxo em CCl_4 (40 ml) durante 3 horas, então resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (100 ml) e lavado com água (100 ml). A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e concentrada para coletar o éster metílico do ácido 3-bromometilbenzofuran-2-carboxílico (1,55 g) de um sólido castanho amarelado, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

Etapa 3

Éster metílico do ácido 3-bromometilbenzofuran-2-carboxílico (269 mg, 1 mmol) foi dissolvido em DMF anidro e foi adicionada uma solução de dimetilamina/ THF 2M (1,5 ml, 3 mmol). Após 1-2 horas, a reação foi diluída com EtOAc e lavada duas vezes com NaHCO_3 saturado (aquoso) e salmoura. O extrato orgânico foi secado com Na_2SO_4 e então concentrado *in vacuo*. O material bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel (5% de MeOH em diclorometano) para fornecer o éster metílico do ácido 3-dimetilaminometilbenzofuran-2-carboxílico (131 mg).

Etapa 4

A uma solução do éster metílico do ácido 3-dimetilaminometilbenzofuran-2-carboxílico (131 mg, 0,56 mmol) em MeOH, foi adicionado NaOH (aquoso) 1 N até que o pH da solução fosse de 13. A mistura da reação foi agitada durante 60-90 minutos. Quando a reação foi completada, a mistura da reação foi acidificada a um pH de 3 com HCl (aquoso) e concentrada, até que seca, para fornecer o ácido 3-dimetilaminometilbenzofuran-2-carboxílico como o sal de HCl, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional.

Etapa 5

Ao ácido 3-dimetilaminometilbenzofuran-2-carboxílico (140 mg, 0,56 mmol) foi adicionado EDC•HCl (150 mg, 0,784 mmol) e HOBt

H₂O (114 mg, 0,84 mmol) em DMF anidro. A mistura da reação foi agitada durante 30 – 60 minutos, após o que o sal hidrolórico de (4-(2-etoxiamina))benzoato de metila foi adicionado e a reação foi agitada durante a noite. A mistura da reação foi diluída com EtOAc e lavada, duas vezes, com NaHCO₃ (aquoso) saturado e salmoura. O extrato orgânico foi concentrado *in vacuo* para fornecer 4- [2-(3-dimetilaminobenzofuran-2-il-carbonilamino) etóxi]benzoato de metila, que foi então usado sem purificação adicional.

Etapa 6

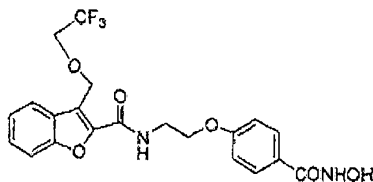
A uma solução de 4-[2-(3-dimetilaminobenzofuran-2-il-carbonilamino)-etóxi]-benzoato de metila bruto em MeOH e THF, foi adicionada uma solução de hidroxilamina aquosa em excesso e NaOH (aquoso) para fornecer o pH de 10-11. A mistura da reação foi agitada durante a noite e então neutralizada a um pH de 7-8 com ácido clorídrico aquoso e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila e água e purificado com HPLC prep. para fornecer o composto do título (107 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (m, 1H), (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

EM (calc.); 397, 2; MS (ESI) m/e (M + 1H)⁺: 398, 1, (M-H)⁻: 396, 2.

Exemplo 5

Síntese de N-hidróxi-4-{2-[3-(2,2,2-trifluoroetiloximetil)benzofuran-2-il-carbonilamino] etóxi}benzamida



25 Etapa 1

Hidreto de sódio (15 mg, 0,56 mmol) foi suspenso em DMF anidro e agitado sob $N_2(g)$. 2,2,2-Trifluoroetanol (270 μ l, 3,7 mmol) foi adicionado, e após agitação da mistura da reação durante de 15 – 20 minutos, foi adicionado o éster metílico do ácido 3-bromometilbenzofuran-2-carboxílico. Após 8 horas, foi adicionado NaOH (aquoso) 1 N e a mistura da reação foi agitada durante 10 – 15 minutos. A mistura da reação foi acidificada a um pH de 3 com ácido clorídrico aquoso e o produto foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi secada com Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo* para fornecer o ácido 3- (2,2,2-trifluoroetoximetil) benzofuran-2-carboxílico (38 mg), que foi então usado sem purificação.

Etapa 2

A uma solução do ácido 3-(2,2,2-trifluoroetoximetil) benzofuran-2- carboxílico (38 mg, 0, 139 mmol) em DMF anidro foi adicionado EDC•HCl (37 mg, 0,195 mmol) e HOBt•H₂O (26 mg, 0,195 mmol). Após 60 – 90 minutos, foram adicionados o sal hidrocloreto de (4- (2-etoxiamina)) benzoato de metila (32 mg, 0,139 mmol) e trietilamina (23 μ l, 0, 167 mmol) e a mistura da reação foi agitada durante 1- 2 horas. A mistura da reação foi diluída com EtOAc e lavada, duas vezes, com $NaHCO_3$ (aquoso) e o extrato orgânico foi concentrado para fornecer 4-{2- [3-(2,2,2-trifluoroetoximetil) benzofuran-2-il- carbonilamino] etóxi } benzoato de metila, que foi então usado sem purificação adicional.

Etapa 3

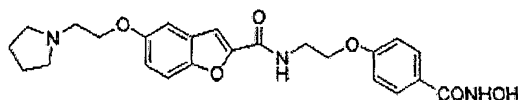
4-{2-[3-(2,2,2-Trifluorometoximetil)benzofuran-2-il- carbonilamino]-etóxi}- benzoato foi dissolvido em MeOH e foram adicionados uma solução de hidroxilamina aquosa em excesso e NaOH (aquoso) para fornecer o pH de 10-11. Após agitação durante a noite, a mistura da reação foi neutralizada ao pH de 7-8 com ácido clorídrico aquoso. A mistura da reação foi concentrada *in vacuo* para fornecer um sólido, que foi coletado e lavado com água, então dissolvido em acetonitrila e água e

purificado com HPLC prep. Para fornecer o composto do título (35 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO $-d_6$) δ 11,04 (s, 1H), 8,95 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,67 (m, 2H). EM (calc.): 452,1; MS (ESI) m/e ($M+H$) $^+$: 453, 0, ($m-H$) $^-$: 451, 0.

Exemplo 6

Síntese de N-hidróxi-4-{2-[5-(2-pirrolidin-1-iletilóxi) benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida



10 Etapa 1

O ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico (5,04 g, 26 mmol) foi pesado em um frasco de base redonda, equipado com uma barra de agitação, septo e admissão de nitrogênio. MeOH anidro (50 ml) foi adicionado sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi resfriada em um banho de gelo e cloreto de tionila (2,3 ml, 32 mmol) foi adicionado, em gotas, com agitação vigorosa. Após agitação durante 72 horas em temperatura ambiente, a mistura da reação foi despejada em água (150 ml) e o sólido branco foi coletado. O sólido foi dissolvido em tolueno (100 ml) e a solução foi lavada com NaHCO_3 1 M e salmoura e secada com MgSO_4 . A remoção da camada orgânica forneceu o éster metílico do ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico como um sólido branco (5,15 g).

Etapa 2

Uma solução do éster metílico do ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico (5,15 g, 25 mmol) em cloreto de metileno anidro (15 ml) foi resfriada a -40°C sob atmosfera de nitrogênio. Tribrometo de boro em CH_2Cl_2 (27 ml de 1,0 M) foi adicionado durante 1 hora, usando uma bomba de seringa. A mistura da reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente.

Após 16 horas, a mistura da reação foi resfriada em um banho de gelo e subitamente resfriada com MeOH (15 ml). A mistura da reação foi despejada em salmoura (100 ml) e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram secados com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido em um evaporador rotativo. O resíduo foi triturado com hexano e o sólido amarelo foi filtrado e dissolvido em MeOH anidro (30 ml). A solução foi resfriada em um bnho de gelo e cloreto de tionila (1,9 ml, 26 mmol) foi adicionado, em gotas. Após 72 horas, água (100 ml) foi adicionada e o sólido foi coletado. A purificação do produto bruto em 300 cm^3 de sílica gel e m um tampão de 5 x 15 cm, usando EtOAc, forneceu o éster metílico do ácido 5-hidróxi-benzofuran-2-carboxílico (4,53 g).

Etapa 3

Tetraidrofurano anidro (15 ml) foi adicionado a uma mistura do éster metílico do ácido 5-hidroxibenzofuran-2-carboxílico (1,10 g, 5,7 mmol), trifenilfosfina (1, 50 g, 5,7 mmol) e 1-(2-hidroxietyl) -pirrolidina (0,66g, 5,7 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. Azodicarboxilato de diisopropila (1,15 ml, 5, 8 mmol) foi lentamente adicionado à solução, em temperatura ambiente. Após 2 dias, o solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em uma mistura a 2:1 de Et_2O : EtOAc (150 ml). A solução foi lavada com NaOH aquoso 1,0 M. O produto foi extraído em ácido clorídrico 1,0 M, e os extratos combinados foram lavados com Et_2O . Os extratos foram resfriados e o pH dos extratos foi ajustado para o pH de 12 com NaOH 50% aquoso. A solução básica foi extraída com CH_2Cl_2 e a camada orgânica foi secada com MgSO_4 anidro, e concentrada para fornecer o éster metílico do ácido 5-(2-pirrolidin-1-il-etóxi) benzofuran-2- carboxílico (0,96 g) como um sólido de cor âmbar.

Etapa 4

A uma solução resfriada em gelo do éster metílico do ácido 5-(2-pirrolidin-1-iletóxi)benzofuran-2-carboxílico (960 mg, 3,3 mmol), éter

dimetílico de etileno glicol anidro (10 ml), foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio aquosa desgaseificada, em gotas (2 ml, 2,0 M). Após agitação em temperatura ambiente durante 4 horas, a solução foi resfriada e o pH foi ajustado para 2 com 4,0 HCl M em dioxano. Foi formado um precipitado castanho, gomoso. O solvente foi removido e o resíduo gomoso foi congelado e liofilizado. O sólido colorido castanho foi dissolvido em 2-propanol em ebulição (90 ml), a solução foi filtrada quente e então resfriada para fornecer o ácido 5-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-benzofuran-2-carboxílico como agulhas coloridas, de cor bege (528 mg). Foram obtidos 153 mg adicionais do licor mãe.

Etapa 5

A uma solução do ácido 5-(2-pirrolidin-1-iletóxi)benzofuran-2-carboxílico (156 mg, 0,50 mmol) e hidrocloreto do éster metílico do ácido 4-(2-aminotóxi) benzóico (129 mg, 0,56 mmol) em DMF (4,5 ml) em um frasco de 10 ml, foi adicionada diisopropiletilamina (0,88 ml, 5,1 mmol). Uma solução de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol -1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (740 µl, 0,82 M, 0,61 mmol) em DMF foi adicionada para fornecer uma solução amarelo vivo. O frasco foi purgado com nitrogênio e agitado, em temperatura ambiente, durante 18 horas. A solução foi removida e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (25 ml) e lavado com H₂O, K₂CO₃ aquoso e salmoura. A camada orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido em um evaporador rotativo. A purificação do resíduo através de cromatografia de coluna em uma coluna de sílica gel usando o eluente CH₂Cl₂:MeOH:TEA a 93:5:2 forneceu o éster metílico do ácido 4-{2-[5-(2-pirrolidin-1-iletóxi)benzofuran-2-carbonilamino] etóxi}-benzóico como um sólido bege (174 mg).

Etapa 6

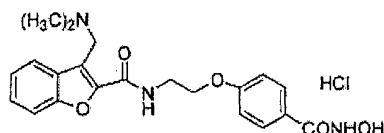
A uma solução do éster metílico do ácido 4-{2-[5-(2-pirrolidin-1-iletóxi)benzofuran-2-carboilamino]-etóxi} benzóico (169 mg, 0,

37 mmol) em metanol (8 ml) e tetraidrofurano (4 ml) foi adicionada hidroxilamina em água (2,9 ml de uma solução a 50%, em peso) e solução aquosa de hidróxido de sódio 4,0 M (0,65 ml). Após agitação durante 18 horas, as substâncias orgânicas foram removidas e a solução aquosa foi resfriada em um banho de gelo/água e o pH foi ajustado para ~8 com 4,4 ml de ácido clorídrico 1,0 M para fornecer precipitados. A solução heterogênea foi aquecida à temperatura ambiente e acetonitrila foi adicionada até que os precipitados fossem dissolvidos. A solução foi cromatografada em HPLC de fase reversa C-18. Frações com absorção em 214 nm foram coletadas, congeladas, e liofilizadas para fornecer o composto do título (31 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,05 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 7,70 (d, 2H, $J = 7,4$), 7,59 (dd, 1H, $J = 3,7, 9, 1$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 7,35 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,00 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz), 4,37 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,62 (m, 6H), 3,12 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,89 (m, 2H). EM (calc.): 453, 2; MS (ESI) m/e ($M + 1\text{H}$) $^+$; 454,1, ($M - 1\text{H}$) $^-$: 452,2.

Exemplo 7

Síntese de hidrocloreto de N-hidróxi-4-[2-(3-dimetilaminobenzofuran-2-ilcarbonilamino)-etóxi]-benzamida



20 Etapa 1:

Éster terc-butilico do ácido (2-hidroxietyl) carbâmico (152,0 g, 0,942 mol) e éster metílico do ácido 4-hidróxi-benzóico (174,0 g, 1,12 mol) foram dissolvidos em tetraidrofurano (2000 ml) e resfriados a 0-5°C. Trifenilfosfina (292,8 g, 1,116 mol) foi adicionada à mistura resfriada. Uma solução de azodicarboxilato de diisopropila (246,0 g, 1,218 mol) em tetraidrofurano (400 ml) foi adicionada, em gotas, durante um período de uma

a duas horas, mantendo a temperatura da reação abaixo de 10°C. Após a adição, a reação foi deixada aquecer lentamente à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Após a reação ser completada, o solvente foi destilado sob pressão reduzida e o óleo resultante foi dissolvido em etanol (500 ml) e acetato de etila (2000 ml). Cloreto de acetila (222,0 g, 2,826 mol) foram adicionados, em gotas, durante quinze minutos, a temperatura sendo deixada se elevar a 40°C. A suspensão resultante foi agitada a 40°C, até a reação ser completada. Após a reação ser completada, os cristais resultantes foram filtrados em uma frita grossa e lavados com acetato de etila (300 ml). O material é secado *in vacuo* para fornecer o hidrocloreto do éster metílico do ácido 4-(2-aminoetóxi) benzóico (204,1 g) como um sólido cristalino branco.

Etapa 2

Hidrocloreto do éster metílico do ácido 4-(2-aminoetóxi) benzóico (78,90 g, 0,340 mol) e o ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico (60,0 g, 0,340 mol) foram suspensos em acetonitrila (360 ml) e resfriados a de 0-5°C. Piridina (137,6 ml, 1,702 mol) foi adicionada rapidamente. Uma solução de oxicloreto de fósforo (52,2 g, 0,340 mol) em acetonitrila (60 ml) foi adicionada, em gotas, durante trinta a quarenta e cinco minutos, com a temperatura abaixo de 20°C. A mistura da reação foi deixada em agitação durante uma hora e lentamente aquecida à temperatura ambiente. Após a reação ser completada, a solução foi adicionada a uma mistura de clorobenzeno (1000 ml) e ácido clorídrico (1000 ml) 1N, rapidamente agitada, a de 0-5°C. A mistura da reação foi rapidamente agitada e deixada aquecer à temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com água, 3% de hidróxido de potássio, e novamente com água. Clorobenzeno (100 ml) foi adicionado à camada orgânica lavada. Solvente (100 ml) foi então destilado em pressão atmosférica até que a temperatura do vaso alcançasse 132 °C. Após resfriamento temperatura ambiente, o éster metílico do ácido 4-{2- [(3-metilbenzofuran-2-carbonil) amino] etóxi} benzóico foi armazenado em

solução para o uso na próxima etapa.

Etapa 3

5 Uma solução do éster metílico do ácido 4-{2- [(3-metilbenzofuran-2-carbonil) amino] etóxi} benzóico (0,340 mol) em clorobenzeno (1000 ml) foi tratada com 2,2'- azobiisobutirononitrila (5,60 g, 0,017 mol) e N-bromossuccinimida (75,76 g, 0,426 mol). A mistura resultante foi aquecida a 80°C e agitada durante uma hora. Após a reação ser completada, a mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e lavada com água, 3% de hidrogênio sulfito de sódio, e novamente com água. O 10 solvente foi destilado sob pressão reduzida, e após resfriamento à temperatura ambiente, foi adicionado diclorometano para dar 4-{2-[(3-bromo-metilbenzofuran-2-carbonil) amino] etóxi}benzóico, que foi usado na etapa seguinte.

Etapa 4

15 Uma solução do éster metílico do ácido 4-{2- [(3-bromometilbenzofuran-2-carbonil) amino] etóxi} benzóico (0,340 mol) em clorobenzeno (200 ml) e diclorometano (800 ml) foi adicionada, em gotas, a uma solução a 0-5°C de dimetilamina 2 M em tetraidrofurano (510 ml, 1,022 mol), durante 30 minutos, com a temperatura abaixo de 20°C. A mistura 20 resultante foi agitada durante uma hora e deixada aquecer à temperatura ambiente. Após a reação ser completada, a mistura da reação foi lavada com 5% de carbonato de potássio e água. O solvente foi destilado sob pressão atmosférica até que a temperatura do vaso alcançasse 100°C. Após resfriamento a ~50°C, acetonitrila (400 ml) e acetato de etila (400 ml) foram 25 adicionados ao pote. A mistura da reação foi aquecida até o refluxo, até que todos os sólidos fossem dissolvidos. A mistura da reação foi deixada resfriar para fornecer o éster metílico do ácido 4-{2-[(3-dimetilaminometilbenzofuran-2-carbonil) amino] etóxi} benzóico (76,5 g) como um pó bege.

Etapa 5

5 aquecida a 60°C, até a reação ser completada. Após resfriamento à temperatura ambiente, os cristais resultantes foram filtrados em uma frita grossa e lavados com metanol. Os cristais foram secados *in vacuo* para fornecer o sal de potássio do ácido 4-{2-[(3-(dimetilaminometilbenzofuran-2-carbonil) amino] etóxi} benzóico (72, 0 g) como um sólido branco.

Após agitação durante trinta minutos em temperatura ambiente, a mistura da reação foi filtrada através de uma frita média. Hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida (10,94 g, 0,0571 mol) e 1-hidroxibenzotriazol (7,71 g, 0,0571 mol) foram adicionados à solução e a mistura da reação foi agitada durante 1 hora, em temperatura ambiente. Em um recipiente separado, hidrocloreto de hidroxilamina (13,2 g, 1,904 mol) foi suspenso em N,N-dimetilformamida (100 ml) e tratado com trietilamina (33,1 ml, 2,380 mol). Após agitação da mistura da reação durante 1 hora, o sal foi filtrado e a solução resultante foi adicionada à solução e ácido ativado acima e agitada em temperatura ambiente até a reação ser completada. Após o produto ter começado a cristalizar, metanol (150 ml) foi adicionado lentamente durante trinta minutos. A mistura da reação foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente, e então resfriada a de 0-5°C, e agitada durante mais uma hora. Os cristais foram filtrados e lavados com metanol (40 ml) antes de serem secados *in vacuo* para fornecer o ácido 3-

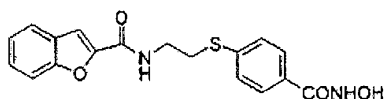
dimetilaminometilbenzofuran-2- carboxílico [2- (4-hidróxi-carbamoilfenóxi) etil] amida (11, 8 g) como um sólido branco. O material bruto (13, 25 g, 0,033 mol) foi suspenso em N,N-dimetilformamida (80 ml) e aquecido a 100°C para fornecer uma solução. Após resfriamento, etanol (80 ml) foi adicionado, em gotas, durante trinta minutos, e a suspensão resultante foi deixada resfriar durante uma hora. Os cristais foram filtrados e lavados com etanol (40 ml) e secados para fornecer o produto puro (9, 82 g) como um sólido branco.

Etapa 7

Ácido 3-dimetilaminometilbenzofuran-2-carboxílico [2-(4-hidroxi-carbamoilfenóxi) etil] amida (22, 7 g, 0,057 mol) foi suspenso em 2-propanol (220 ml). HCl 12 M (5, 2 ml, 0,063 mol) foi adicionado em uma porção e a mistura resultante foi aquecida até o refluxo. Água (44 ml) foi adicionada, em gotas, até que uma solução homogênea fosse obtida. A mistura da reação foi deixada resfriar a cristalizar durante a noite. Após resfriamento a abaixo de 5°C durante uma hora, os cristais foram filtrados e lavados com 2-propanol antes de serem secados *in vacuo* para fornecer o composto do título (22,0 g) como um sólido branco.

Exemplo 8

Síntese de N-hidróxi-4-[2-(benzofuran-2-ilcarbonilamino)-etilsulfanil] benzamida



Etapa 1

A uma solução de azodicarboxilato de diisopropila (DIAD, 4,04 g, 20 mmol) em THF (100 ml) a 0°C, foi adicionado trifetilfosfina (5, 25 g, 20 mmol). Após 1 hora, uma solução de Boc- etanolamina (3,22 g, 20 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada. Após 20 minutos, uma solução de 4-mercaptopbenzoato de metila (3, 86 g, 20 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada e a mistura da reação foi agitada durante a noite, em temperatura

ЛЛ

5

0

0

5

20

5

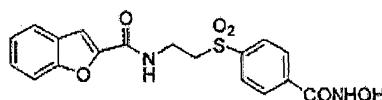
A uma solução de 4-{2-[(benzofuran-2-il-carbonil) amio] etilsulfanil}-benzoato de metila em THF (2 ml) foi adicionada uma solução

de 50% de hidroxilamina em água (4 ml). Metanol (2 ml) e NaOH 0,1 M (0,1 ml) foram adicionados. A mistura da reação foi agitada, durante três dias, em temperatura ambiente. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi cristalizados a partir de diclorometano/ acetato de etila, para fornecer o composto do título (46 mg).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 3,12 (2H,m); 3,5 (2H,m); 7,33 (1H, t); 7,42 (2H< d); 7,45 (1H, m*); 7,53 (1H,s); 7,62 (1H,d); 7,7 (2H,d); 7,78 (1H, d); 8,96 (1H, t); 8,99 (1H, br.s). MS ($M+1$): 357.

Exemplo 9

10 Síntese de N-hidróxi-4-[2-(benzofuran-2-ilcarbonilamino) etilsulfonil] benzamida



Etapa 1

A uma solução de 4- (2-terc-butoxicarbonilaminoetilsulfanil)-benzoato de metila (3, 00 g, 9,63 mmol) em metanol/ água (1:1,100 ml) foi adicionado Oxone® (13,03 g, 21, 19 mmol). Após 48 horas, metanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (150 ml) e NaHCO_3 aquoso saturado (150 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura (100 ml), secada com MgSO_4 , filtrada, concentrada *in vacuo*, e o resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etila/ hexano para fornecer 4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetilsulfoila benzoato de metila (2, 86 g) do produto.

Etapa 2

Uma solução de 4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetilsulfonil) bezoato de metila (2, 86 g, 8, 33 mmol) em diclorometano (20 ml) foi tratada com HCL 4 M em dioxano (20 ml) durante 2 horas. Éter (200 ml) foi adicionado e a suspensão foi filtrada, lavada com éter (2 x 50 ml), hexano (50 ml) e bombeada até que seca, para fornecer o hidrocloreto de 4-(2-

aminoetilsulfoil) benzoato de metila (2,23 g), que foi acoplado com ácido benzofurano 2-carboxílico, como descrito acima, para fornecer o composto do título. MS (M + 1): 388.

- 5 Procedendo como descrito nos Exemplos 1-3 acima, mas usando materiais de partida comercialmente disponíveis apropriados, foram preparados os seguintes compostos das Tabela I-IV:

Tabela 1:

Cpd. 1:

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,46 (m, 3H), 6,99 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,63 (q, J = 5,8 Hz, 2H). EM (calc.): 300, 1; MS (ESI) m/e: 301, 1 (M-1)⁺, 299,0 (M + 1)⁻.

Cpd. 2

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,41 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,60 (q, J = 5,6 Hz, 2H).
EM (cal.): 326, 1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 327, 1, (M - 1H)⁻: 325, 2.

Cpd. 3:

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,42 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,2 Hz, 2,0 Hz), 7,18 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,49 (dq, J₁ = 5,6 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 2H), 2,28 (ddd, J₁ = 4,0 Hz, J₂ = 5,6 Hz, J₃ = 9,2 Hz, 1H), 1,24 (ddd, J₁ = 4,0 Hz, J₂ = 6,4 Hz, J₃ = 10,4 Hz, 1H).
25 EM (calc.): 340, 1; MS (ESI) M/e (M+H)⁺: 341, 2, (M - 1H)⁻: 339, 2.

Cpd. 4:

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11,8 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,31 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 15,6

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01 (t, J = 4, 5 8 Hz, 1H), 78,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,32 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,2, 2 H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 2h). EM (calc.): 328, 1; MS (ESI) m/e(M + H)⁺: 329,2, (M – 1H)⁺: 327,0.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11, 11 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2, 0 hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4, 09 (pseudo, t, J = 6,) hz, 2H), 3, 58 (s, 2H), 3, 50 (pseudo q, J = 5,6 Hz, 2H). EM (calc.): 353, 1; MS (ESI) m/e(M + H) $^+$: 353,9, (M - 1H) $^-$: 252,0.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11, 11 (s, 1H), 8,80 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J_1 = 5,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,21 (pseudo t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,67 (pseudo q, $J = 5,6$ Hz, 2H). EM (calc.): 306, 1; MS (ESI) $m/e(M + \text{H})^+$: 307,0, $(M - 1\text{H})^-$: 304,9.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,9 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,48 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,65 (m, 2H). EM (calc.): 301, 11; MS (ESI) m/e ($M - 1H$): 300,0.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,03 (1H, s), 8,87 (1H, bs), 8,74 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (3H, m), 7,47 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,39 (2H, m), 6,9(2H, d, J = 8,9 Hz), 4,18 (2H, t, J

= 5,6 Hz), 3, 66 (2H,m). EM (calc.): 376, 41; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 377,1, (M - 1H)⁻: 375,0.

Cpd. 10:

EM (calc.): 376, 1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 376,9, (M - 1H)⁻: 375,1

5 Cpd.11:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,84 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7, 59 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7, 49 (pseudo t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,41 (pseudo t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4, 22 (pseudo t, J = 5,6 Hz, 2H), 3, 69 (pseudo q, J = 5, 2 Hz, 2H). EM (calc.): 382, 1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 383,1, (M - 1H)⁻: 381,0.

Cpd.12:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (M, 1H), 6, 97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (m, 1H), 6, 88 (m, 1H), 4,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3, 66 (s, 2H), 3,45 (m, 2H). EM (calc.): 320, 1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 320,9, (M - 1H)⁻: 319,0.

Cpd. 13:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11, 04 (s, 1H), 8,87 (M, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,97 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (M, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3, 71 (m, 2H).

EM (calc.): 350,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 350,9, (M - 1H)⁻: 349,1.

Cpd. 14:

RMN ¹H 400 MHz, DMSO - d₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,98 (M, 2H), 8,52 (m, 2H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4, 22 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3, 72 (m, 2H).

EM (calc.): 351,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 351,8, (M - 1H)⁻: 349,9.

Cpd. 15:

EM (calc.): 383,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 383,9, (M - 1H)⁻: 382,2.

Cpd. 16:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,61 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,16$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,62 (m, 2H), 1,29 (s, 9 H). EM (calc.): 356,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 357,0, ($M - 1H$) $^-$: 355,1.

5 Cpd. 17:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,56 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,80 (M, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,59 (m, 2H).

10 EM (calc.): 327,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 328,1, ($M - 1H$) $^-$: 326,1.

Cpd. 18:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,73 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,69 (m, 4H), 7,47 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,29 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,66 (m, 2H). EM (calc.): 365,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 366,0, ($M - 1H$) $^-$: 364,2.

Cpd. 19:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,53 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,99 (m, 4H), 5,95 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,14 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,72 (m, 3H). EM (calc.): 396,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 397,1, ($M - 1H$) $^-$: 395,2.

Cpd. 20:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,35 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,23 (pseudo t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,74 (pseudo q, $J = 6$ Hz, 2H). EM (calc.): 357,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 358,1, ($M - 1H$) $^-$: 356,0.

Cpd. 21:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,07 (s, 1H), 9,47 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,90 (pseudo t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,59 (td, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H), 7,52 (td, $J_2 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,72 (pseudo q, $J = 6,0$ Hz, 2H).

5 EM (calc.): 341,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 342,1, ($M - 1H$) $^-$: 340,2.

Cpd. 22:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,91 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,93 (M, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,08 (M, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,51 (m, 10 H). EM (calc.): 375,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 376,1, ($M - 1H$) $^-$: 374,1.

10

Cpd. 23:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,97 (M, 2H), 3,54 (m, 10 H). EM (calc.): 399,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 400,1, ($M - 1H$) $^-$: 398,1.

15

Cpd. 24:

EM (calc.): 290,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 291,1, ($M - 1H$) $^-$: 289,2.

Cpd. 25:

20 EM (calc.): 377,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 377,9, ($M - 1H$) $^-$: 376,0.

Cpd. 26:

EM (calc.): 377,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 378,0, ($M - 1H$) $^-$: 375,9.

Cpd. 27:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,11 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,71 (m, 2H).

25

EM (calc.): 340,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 341,0, ($M - 1H$) $^-$: 339,1.

Cpd. 28:

EM (calc.): 289,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 290,0, ($M - 1H$) $^-$: 287,8.

Cpd. 29:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6, 4 Hz, 2H), 7, 853 (m, 4H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,00 (d, J = 9, 2 Hz, 2H), 4, 16 (t, J = 6, 0 Hz, 2H), 3,63 (dt, J_1 = 5, 6 Hz, J_2 = 6, 0 Hz, 2H).

EM (calc.): 419,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 420,2, ($M - 1H$) $^-$: 418,3.

Cpd. 30:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,23 (t, J = 6, 0 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3, 71 (m, 2H). EM (calc.): 384,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 384,9, ($M - 1H$) $^-$: 382,9.

Cpd. 31:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,04 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,69 (m, 12 H).

EM (calc.): 358,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 358,9, ($M - 1H$) $^-$: 357, 2.

Cpd. 32:

EM (calc.): 336,09; MS (ESI) m/e ($M - 1H$) $^-$: 335, 3.

Cpd. 33:

EM (calc.): 370,12; MS (ESI) m/e ($M - 1H$) $^-$: 369, 0.

Cpd. 34:

EM (calc.): 344,10; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 345,0, ($M - 1H$) $^-$: 343, 1.

Cpd. 35:

EM (calc.): 360,13; MS (ESI) m/e ($M - 1H$) $^-$: 359,1.

Cpd. 36:

EM (calc.): 344,10; MS (ESI) m/e ($M - 1H$) $^-$: 358,8.

Cpd. 37:

EM (calc.): 336,09; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 337,2, ($M - 1H$) $^-$: 335, 0.

Cpd. 38:

EM (calc.): 328,14; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 329,2, $(M - 1H)^-$: 327, 2.

Cpd. 39:

EM (calc.): 368,03; MS (ESI) m/e $(M - 1H)^-$: 367,0.

Cpd. 40:

5 EM (calc.): 328,14; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 328,8, $(M - 1H)^-$: 327, 2.

Cpd. 41:

EM (calc.): 364,08; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 365,1, $(M - 1H)^-$: 363, 2.

Cpd. 42:

EM (calc.): 344,14; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 345,1, $(M - 1H)^-$: 343, 1.

10 Cpd. 43:

EM (calc.): 344,14; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 345,0, $(M - 1H)^-$: 343, 2.

Cpd. 44:

EM (calc.): 348,11; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 348,8, $(M - 1H)^-$: 346, 9.

Cpd. 45:

15 EM (calc.): 412,11; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 413,3, $(M - 1H)^-$: 411,0.

Cpd. 46:

EM (calc.): 412,11; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 413,2, $(M - 1H)^-$: 411,1.

Cpd. 47:

EM (calc.): 376,14; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 377,0, $(M - 1H)^-$: 475,2.

20 Cpd. 48:

EM (calc.): 339,12; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 340,1, $(M - 1H)^-$: 338,3.

Cpd. 49:

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11, 53 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7, 40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7, 10 (m, 2H), 7,017 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4, 16 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,64 ((m, 2H). EM (calc.): 339,1; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 340,0, $(M - 1H)^-$: 338,1.

Cpd. 50:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 9,37 (s, 1H), 9,21 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,15 (, J = 9,2 Hz, 2H), 7, 94 (m, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,8

Hz, 2H), 4,24 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3, 75 (m, 2H).

EM (calc.): 351,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 352,0, (M - 1H)⁻: 349,9.

Cpd. 51:

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11, 1 (s, 1H), 9,09 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3, 89 (M, 2H). EM (calc.): 351,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 352,0, (M - 1H)⁻: 349,9.

Cpd. 52:

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 13, 57 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8, 8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4, 19 (t, J = 6, 0 Hz, 2 H), 3, 68 (m, 2H).

EM (calc.): 340,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 341,1, (M - 1H)⁻: 339,2.

Cpd. 53:

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,89 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4, 20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3, 69 (m, 2H).

EM (calc.): 341,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 341,8, (M - 1H)⁻: 340,0.

Cpd. 54:

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9,07 (s, 1H), 9,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,82 (t, J = 6, 8 Hz, 1H), 7,71 (M, 3H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3, 76 (m, 2H).

EM (calc.): 351,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 351,9, (M - 1H)⁻: 350,1.

Cpd. 55:

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (M, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,70 (M, 2H), 7,02 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3, 76 (s, 2H).

EM (calc.): 351,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 351,8, (M - 1H)⁻: 349,9.

Cpd. 56:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,04(s, 1H), 9,47 (m, 1H), 9,23 (M, 1H), 8,19 (M, 2H), 7,98 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,78 (m, 2H).

EM (calc.): 352,1; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 352,8, $(M - 1H)^-$: 350,9.

5 Cpd. 57:

EM (calc.): 350,11; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 351,1, (M – 1H)⁺: 349,1.

Cpd. 58:

EM (calc.): 351,12; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 352,2, ($M - 1H$)⁻: 350,0.

Cpd. 59:

10 EM (calc.): 365,14; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 366,0, ($M - 1H$)⁺: 364,2.

Cpd. 60:

EM (calc.): 368,12; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 369,0, $(M - 1H)^-$: 367,1.

Cpd. 61:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO – d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4, 18 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3, 66 (M, 2H). EM (calc.): 340,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 341,0, ($M - 1H$) $^-$: 339,2.

Cpd. 62:

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4, 15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (m, 2H). EM (calc.): 353,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 354,0, (M – 1H)⁺: 351,9.

25 Cpd. 63:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11, 05 (s, 1H), 9,14 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4, 24 (t, $J = 6, 0$ Hz, 2H), 4, 15 (s, 3H), 3,78 (m, 2H). EM (calc.): 381,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 381,9, ($M - 1H$):

380,1.

Cpd. 64:

EM (calc.): 380,14; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 381,0, $(M - 1H)^-$: 379,0.

Cpd. 65:

5 EM (calc.): 380,14; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 381,2, $(M - 1H)^-$: 378,9.

Cpd. 66:

EM (calc.): 351,12; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 352,0, $(M - 1H)^-$: 350,0.

Cpd. 67:

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,26 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 9,2$, 2H), 4,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,54 (pseudo q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,01 (s, 3H). EM (calc.): 340,1; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 340,9, $(M - 1H)^-$: 339,2.

Cpd. 68:

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,72 (br s, 1H), 8,81 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,13 (pseudo t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,70 (pseudo q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,83 (s, 6H).

EM (calc.): 397,2; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 398,1, $(M - 1H)^-$: 396,0.

20 Cpd. 71:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 0,92 (3H, t, 7 Hz); 1,53 (1H, m); 1,72 (1H, m); 2,48 (3H, s); 3,94 (1H, m); 4,03 (2H, m); 6,62 (1H, s); 6,78 (1H, dd); 6,92 (1H, d); 7,01 (2H, d); 7,08 (1H, s); 7,31 (1H, d); 7,7 (2H, d); 8,27 (2H, d, 7 Hz); 9,25 (1H, s). MS $(M + 1)$: 425.

25 Cpd. 72:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 0,90 (2H, dd); 0,91 (3H, t, 7 Hz); 1,1 (2H, br. S); 1,52 (1H, m); 1,68 (1H, m); 1,92 (1H, m); 2,0 - 2,1 (3H, m*); 2,25 (1H, m); 2,48 (3H, s); 3,24 (1H, m); 3,37 (4H, m); 3,54 (1H, m); 3,95 (1H, m); 4,03 (2H, m); 6,66 (1H, s); 6,97 (1H, m); 6,99 (2H, d, 9 Hz); 7,07 (1H, dd, 9,2 Hz); 7,12

(1H, d, 6 Hz); 7,28 (1H, dd, 20, 2 Hz); 7,45 (1H, t, 9 Hz); 7,7 (2H, d, 9 Hz); 8,29 (1H, d, 8 Hz). MS (M + 1): 548.

Cpd. 73:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 2,00 (2H,m); 2,64 (1H,m); 2,75 (1H,m); 4,1 (1H,m); 4,18 (1H,m); 4,39 (1H,m); 6,98 (2H, d, 9 Hz); 7,14 (1H,m); 7,19 - 7,28 (5H,m); 7,32 (1H, t, 8 Hz); 7,45 (1H,m); 7,58 (1H,s); 7,65 (1H, d, 7 Hz); 7,68 (2H, d, 9 Hz); 7,76 (1H, d, J = 7 Hz), 8,74 (1H, d, 7 Hz). MS (M-1): 443.

Cpd. 78:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 3,56(2H,m); 4,15 (1H,m); 4,23 (1H,m); 4,57 (2H, s); 4,94 (1H, m); 6,99 (2H, d, 9 Hz); 7,33 (1H, t, 7 Hz); 7,38(5H, s); 7,47 (1H t, 7 Hz); 7,58 (1H, s); 7,65 (1H, d, 8 Hz); 7,70 (2H, d, 9 Hz); 7,77 (1H, d, 8 Hz); 8,90 (1H, s); 9,0 (1H, d, 8 Hz). MS (M + 1): 509.

Cpd. 79:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 2,7 - 2,81 (2H,m); 3,78 (2H, s); 4,12 (1H, dd, 10,5 Hz); 4,22 (1H, dd, 10,7 Hz); 4,51 (1H,m); 6,97 (2H, d, 9 Hz); 7,22 (1H,m); 7,28 (2H,m); 7,29 (2H, s); 7,33 (1H, t, 7Hz); 7,46 (1H, td, 7,1 Hz); 7,58 (1H, s); 7,65 (1H, d 8 Hz); 7,70 (2H, d, 9 Hz); 7,77 (2H, d, 8 Hz); 8,79 (1H, d, 8 Hz). MS (M + 1): 475.

Cpd. 80:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 2,47 (3H, d, 1Hz); 3,57- 3,62 (3H,m); 3,77 (3H, s); 4,08 (1H, t, 6 Hz); 6,64 (1H, s); 6,92 (1H, dd, 9,3 Hz); 6,99 (2H, d, 9 Hz); 7,12 - 7,15 (2H, s + d); 7,42 (1H, d, 9 Hz); 7,7 (2H, d, 9 Hz); 8,49 (1H, t, 6 Hz); 8,88 (1H,s). MS (M + 1): 411.

Cpd. 91:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,24 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H, enterrado sob m em 7,41), 7,41 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,10 (pseudo t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,37 (pseudo q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,96 (pseudo p, J = 16,0 Hz, 2H), 4,10 (pseudo t, J = 6,0

Hz, 2H), 3,37 (pseudo q, $J = 6, 4$ Hz, 2H), 1, 96 (pseudo p, $J = 6,4$ Hz, 2H).

EM (calc.): 340,1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 341,2, ($M - 1H$)⁻: 339,3.

Cpd. 92:

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11, 07 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 15, 6$ Hz, 1H), 6,99 (m, 4H), 6, 48 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,09 (pseudo t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,35 (pseudo q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1, 94 (pseudo q, $J = 6,0$ Hz, 2H).

EM (calc.): 370,2; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 371,0, ($M - 1H$)⁻: 368,9.

Cpd. 93:

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,90 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (dd, $J_1 = 7, 2$ Hz, $J_2 = 1, 6$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (pseudo t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,3 (pseudo tt, $J_1 = 7, 2$ Hz, $J_2 = 2, 0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 5, 6$ Hz, 2H), 3,42 (pseudo q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,98 (pseudo p, $J = 6,0$ Hz, 2H).

15 EM (calc.): 397,1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 397,9, ($M - 1H$)⁻: 396,0.

Cpd. 94:

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11, 09 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,74(d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,44 (M, 4H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 16, 4$ Hz, 1H), 4, 27 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

EM (calc.): 340,1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 341,1, ($M - 1H$)⁻: 339,1.

Cpd. 95:

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 4, 27 (pseudo p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J_1 = 5, 6$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 1H), 3, 96 (dd, $J_1 = 5, 6$ Hz, $J_2 = 9, 6$ Hz, 1H), 1, 25 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

EM (calc.): 340,1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 341,1, ($M - 1H$)⁻: 339,1.

Cpd. 96:



RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dt, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2, 0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 1, 6 Hz, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 6,99 (dt, J_1 = 9, 2 Hz, J_2 = 2 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 15, 6 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,01 (dd, J_1 = 9,6 Hz, J_2 = 4, 8 Hz, 1H), 3,94 (dd, J_1 = 9,6 Hz, J_2 = 5, 6 Hz, 1H), 1,66 (m, 1H), 1, 49 (m, 2H), 0 91 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EM (calc.): 382,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 383,0, ($M - 1H$) $^-$: 381,1.

Cpd. 97:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,37 - 7m28 (m, 4 H), 6,92 (dt, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 1, 6 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 16 Hz, 1H), 4, 21 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 1, 69 (d, J = 12, 4 Hz, 1H), 1,59-1,52 (m, 4H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,5 - 1,05 (m, 3H), 0, 90 (m, 1H) 0,77 (m, 1H).

EM (calc.): 422,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 423,2, ($M - 1H$) $^-$: 421,2.

Cpd. 98:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (dt, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2, 8 Hz, 2H), 7,432- 7,32 (série m, 4H), 6,99 (dt, J_1 = 9, 2 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 15, 6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 0,95 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

EM (calc.): 368,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 368,7, ($M - 1H$) $^-$: 367,1

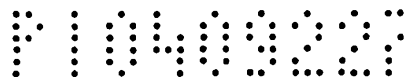
Cpd. 99:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 4H), 7,28 - 7,22 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,02 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,99 (m, 1H) < 2, 88 (m, 1H). Faltando OH ou NH.

EM (calc.): 416,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 417,3, ($M - 1H$) $^-$: 415,2.

Cpd. 100:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8



131

Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,52 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 4H), 7,28 – 7,23 (m, 4H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,99 (dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H).

5 EM (calc.): 416,2; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 417,2, ($M - 1H$)⁻: 415,2.

Cpd. 101:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 4H), 6,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,01 (dd, $J = 9,6$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,94 (dd $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 1,66 (M, 1H), 11,48 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

EM (calc.): 382,2; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 383,2, ($M - 1H$)⁻: 381,2.

Cpd. 102:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 4H), 6,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 0,946 (d, $J = 2$ Hz, 3H), 0,993 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

EM (calc.): 368,2; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 369,1, ($M - 1H$)⁻: 367,1.

Cpd. 103:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 (dt, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 2H), 7,54 (dd $J_1 = 6,8$, $J_2 = 1,2$ Hz, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 4H), 6,99 (dt, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,03 (dd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,36 – 1,27 (m, 4H), 0,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H). Faltando 1 H, NH ou OH.

EM (calc.): 382,2; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 383,1, ($M - 1H$)⁻: 381,1.

Cpd. 104:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (dt, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J_1 = 7,6$ Hz, J_2 Hz, 2H), 7,34 –



7,18 (série m, 6H), 6,93 (dt, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 2H), 6,54 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,95 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,93 (dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H).

EM (calc.): 450, 1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 451, 2, ($M - 1H$)⁻: 449, 2.

5 Cpd. 105:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,62 (dt, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 2H), 7,34 - 7,26 (série m, 4 H), 6,93 (dt, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,98 (dd, $J_1 = 15,6$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,98 (dd, $J_1 = 15,6$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J_1 = 9,2$, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

EM (calc.): 354, 2; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 354, 6, ($M - 1H$)⁻: 353,2.

Cpd. 106:

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 2H), 7,35 - 7,62 (série m, 4H), 6,93 (dt, $J_1 = 9,2$, $J_2 = 2$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

20 EM (calc.): 354, 2; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 354,8, ($M - 1H$)⁻: 353,1.

Cpd. 107:

EM (calc.): 400,49; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 401,0, ($M - 1H$)⁻: 399,0.

Cpd. 108:

EM (calc.): 400,49; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 401,1, ($M - 1H$)⁻: 399,2.

25 Cpd. 109:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,38 - 7,27 (série m, 8H), 7,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,69 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H).

EM (calc.): 402,2; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 403,2, $(M - 1H)^-$: 400,9.

Cpd. 110:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,80 (br, s, 1H), 8,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,62 (dt, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2 Hz, 2H), 7,48 (dd, J_1 = 6,4 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 2H), 7,39 – 7,27 (série m, 8H), 7,21 (tt, J_1 = 7,6 Hz, J_2 = 1,2 Hz, 2H), 6,93 (dt, J_1 = 9,2 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 15,6, 1H), 5,29 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 6,4 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

EM (calc.): 402,2; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 402,9, $(M - 1H)^-$: 401,2.

Cpd. 111:

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,39 – 7,27 (série m, 4H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H).

EM (calc.): 432,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 433,2, (M – 1H)⁺: 430,0.

15 Cpd. 112:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 8, 24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 – 7,29 (série m, 4H), 7,01 (d, J = 8, * Hz, 2H), 6,58 (d J = 16, 4 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,03 (M, 2H), 3, 70 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2, 06 (m, 1H), 1, 93 (m, 1H).

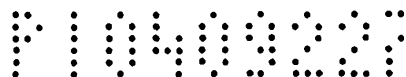
20 EM (calc.): 432,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 432,2, (M - 1H)⁻: 430,2.

Cpd. 113:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 8, 50 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,83 (dt, $J_1=9,2$ Hz, $J_2=2,8$ Hz, 2H), 7, 48 (dd, $J_1=6$ Hz, $J_2=1,6$ Hz, 2H), 7, 39 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7,31 (m, 9H), 6, 97 (dt, $J_1=9,2$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J=16$ Hz, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,16 (dd, $J_1=9,6$ Hz, $J_2=5,2$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J_1=10$ Hz, $J_2=4,8$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J_1=14,4$ Hz, $J_2=5,6$ Hz, 1H), 3,36 (dd, $J_1=14,4$ Hz, $J_2=6,8$ Hz, 1H).

EM (calc.): 492,2; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$: 494,3, $(M - 1H)^-$: 492,2.

Cpd. 114:



134

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,07 (br s, 1H), 8,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,84 (dd, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,16 (dd, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J_1 = 8,4$ Hz, 2H), 4,20 (m, 1H), 4, 13 (dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 9,6$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 9,2$ Hz, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

EM (calc.): 334,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 335,0, ($M - 1H$) $^-$: 333,0.

Cpd. 115:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,72 (m, 6H), 7,48 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,24 (m, 1H), 4, 06 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

EM (calc.): 404,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 405,2, ($M - 1H$) $^-$: 403,2.

Cpd. 116:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (m, 4H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4, 29 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 0, 98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

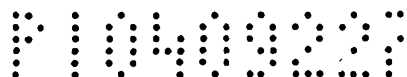
EM (calc.): 378,2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 378,9, ($M - 1H$) $^-$: 377,0.

Cpd. 117:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,48 (dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 2H), 7, 38 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,23 - 7,19 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 6, 92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4, 29 (m, 1H), 4,08 (dd, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J_1 = 9,6$ Hz, $J_2 = 4,4$ Hz, 2H), 3, 70 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,67 (dd, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 13,6$ Hz, 1H), 2, 58 (dd, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1H).

EM (calc.): 460,2; MS (ESI) m/e ($M - 1H$) $^-$: 460,8.

Cpd. 118:



RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,52 – 7,42 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,11 (dd,

$J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 9,6$ Hz, 1H), 1,73

5 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

EM (calc.): 328, 1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 329,1 ($M - 1H$) $^-$: 327,0.

Cpd. 119:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,24 (m, 5H), 6,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,43 (s, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,86 (t, 7,2 Hz, 3H).

10

EM (calc.): 342, 2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 343,0 ($M - 1H$) $^-$: 341,1.

Cpd. 120:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,03 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 5H), 6,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 2,81 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,61 (ddd, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, $J_3 = 18,4$ Hz, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,81 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

15

EM (calc.): 356, 2; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 357,1 ($M - 1H$) $^-$: 355,1.

Cpd. 121:

20

EM (calc.): 356, 38; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 357,0 ($M - 1H$) $^-$: 355,1.

Cpd. 122:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39 (pseudo t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,30 (pseudo t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,23 (dd parcialmente enterrado sob pico a 4,20, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 16,8$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

25

EM (calc.): 411, 1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 411,1 ($M - 1H$) $^-$: 410,1.

Cpd. 123:



136

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8, 8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 15, 6 Hz, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,04 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 9,6 Hz, 1H), 3,95 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 9,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

EM (calc.): 384,2,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 385,0 ($M - 1H$): 383,2.

Cpd. 124:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,62 (br s, 1H), 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8, 8 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,17 (dd, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 6,8 Hz, 1H), 4,08 (dd, J_1 = 10,4 Hz, J_2 = 6,0 Hz, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7, 6 Hz, 3H).

EM (calc.): 425,2,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 426, 2 ($M - 1H$): 424,1.

Cpd. 125:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 10,96 ((s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (J = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 12, 8 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,53 (ddd, J = 5,6 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,29 (m, 1H enterrado sob pico de água), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H). EM (calc.): 340,1.

Cpd. 126:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,34 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 13, 2 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8, 8 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,60 (ddd, J_1 = 6,0 Hz, J_2 = 11,6 Hz, J_3 = 17,6 Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,36 (m, 1H, enterrado sob pico de água), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

EM (calc.): 340,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 341, 0 ($M - 1H$): 339, 2.

Cpd. 127:

EM (calc.): 397,1; MS (ESI) m/e (M - 1H)⁻: 396, 1.

Cpd. 128:

EM (calc.): 397,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 398, 2, (M-1H)⁻: 396, 2.

Cpd. 129:

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 10,96 (s, 1H), 8, 69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz), 7,32 (m, 1H), 6, 98 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4, 62 (ddd, J₁ = 6,0 Hz, J₂ = 12,0 Hz, J₃ = 18,0 Hz, 1H), 3, 52 (ddd, J₁ = 6,4 Hz, J₂ = 13,6 Hz, J₃ = 19,6 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H, enterrado sob pico de água), 1,23 (d, J = 6,0 Hz, 3H). EM (calc.): 390,2; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 391,3, (M-1H)⁻: 389, 0.

Cpd. 130:

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,03 (s, 1H), 8,24 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6, 51 (d, J = 15, 6 Hz, 1H), 4,58 (pseudo q, J = 5,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3, 46 (ddd, J₁ = 4,8 Hz, J₂ = 10,8 Hz, J₃ = 13,2 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6, 0 Hz, 3H).

EM (calc.): 370,2; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 371,0, (M-1H)⁻: 369, 1.

Cpd. 131:

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 3,67 (q, 2H), 4,18 (t, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,12 (d, 8,1 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 4, 22 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3, 71 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,36 (s, 3H).

LC/MS: 370,2; (M + H)⁺: 461,2, (M-1H)⁻: 459, 0.

Cpd. 132:

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,08 (s, 1H), 8,94 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,47 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,16 (d, 1 H, J = 8, 1 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 4, 22 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3, 71 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,35 (s, 3H).

EM (calc.): 388,08; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 388,9, (M-1H)⁻: 387, 1.

Cpd. 133:

RMN ¹H (DMSO - d₆): 2,85 (s, 3H), 3,4 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 7,00 (d, 2H),



138

8,02 (d, 3H), 8,33 (dd, 2H), 8,75 (t, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

LC/MS: 370,2; (M + H)⁺: 482, (M-1H)⁻: 480,2.

Cpd. 134

- 5 RMN ¹H (DMSO - d₆): 3,66 (q, 2H), 4, 18 (t, 2H), 7,01 (d, 2H), 7, 69 (m, 4H), 7,91 (d, 2H), 8,02 (d, 3H), 8,33 (dd, 2H), 8,75 (t, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

LC/MS: 476,1; (M-1H)⁻: 474,2.

Cpd. 135:

- 10 RMN ¹H (DMSO - d₆): 2, 85 (s, 3H), 3,01 (m, 4H), 3,51 (d, 2H), 3, 60 (q, 2H), 4,00 (d, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,98 (dd, 4H), 7,74 (dd, 4H), 8,48 (t, 1H), 9,97 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

LC/MS: (M + H)⁺ 399,3, (M-1H)⁻: 497,2.

Cpd.136:

- 15 RMN ¹H (DMSO - d₆): 1, 4 (m, 2H), 1, 8 (m, 2H), 2, 95 (m, 2H), 3, 6 (m, 5H), 4,12 (t, 2H), 4, 69 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7, 7 (dd, 4H), 8,36 (t, 1H), 8,87 (s, 1H), 11, 03 (s, 1H).

LC/MS: (M + H)⁺ 400,2, (M-1H)⁻: 398,3.

Cpd.138:

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 9,02 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 7,77 - 7,72 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,03 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 5, 3 Hz), 3, 70 (t, 2H, J = 5, 3 Hz), 2, 51 (s, 3H).

EM (calc.): 372,; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 373,0, (M-1H)⁻: 371, 0.

Cpd.139:

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,04 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,02 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2, 7 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,00 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4, 72 (s, 2H), 4, 19 (t, 2H, J = 5, 7 Hz), 3, 67 (m, 2H), 3, 59 (m, 2H), 3, 48 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).

EM (calc.): 446, 15; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 447,4, (M-1H)⁻: 445,3.

Cpd.140:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 9,25 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 8,07 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,70 (m, 3H), 7,39 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,01 (m, 1H), 7,00 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz), 6,88 (br, s 1H), 4,21 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,70 (q, 2H, $J = 5,9$ Hz).

EM (calc.): 367; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 368,0 ($M-1H$) $^-$: 366,2.

Cpd.141:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 11,04 (br s, 1H), 9,04 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,40 (m, 2H), 7,28 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,05 - 6,92 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 4,18 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,66 (q, 2H, $J = 5,9$ Hz).

EM (calc.): 464; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 465,3 ($M-1H$) $^-$: 463,1.

Cpd.143:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 2,55 (t, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,07 (d, 3H), 3,4 (d, 2H), 3,65 (q, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,75 (t, 1H), 9,6 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

LC/MS: ($M + H$) $^{+1}$: 496,3 ($M-1H$) $^{-1}$: 494,4.

Cpd.144:

MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 302,0 ($M-1H$) $^-$: 300,2.

Cpd.145:

MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 318,1 ($M-1H$) $^-$: 316,1.

Cpd.146:

MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 318,1 ($M-1H$) $^-$: 316,2.

Cpd.147:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,63 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 439,2 ($M-1H$) $^-$: 437,2.

Cpd.148:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO – d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 9,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 3, 84 (m, 2H), 3, 76 (m, 2H).

5 MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 426, 3 ($M-1H$) $^-$: 424,2.

Cpd.149:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO – d_6) δ : 11,06 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 9,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 4,74 (m, 2H), 4,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3, 77 (m, 2H), 3, 70 (m, 2H).

10 MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 439, 3 ($M-1H$) $^-$: 437,3.

Cpd. 150:

MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 379, 9 ($M-1H$) $^-$: 379,9.

Cpd.151:

15 MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 379, 9 ($M-1H$) $^-$: 379,9.

Cpd.152:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO – d_6) δ : 11,04 (br s, 1H), 8,85 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,18 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 7,85 (m, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 4H), 7,01 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz), 4,32 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 1,77 (M, 2H), 0,95 (t, 3 H, $J = 7,0$).

20 EM (calc.): 409; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 410,2 ($M-1H$) $^-$: 408,2.

Cpd. 153:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO – d_6) δ : 11,05 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8, 65 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,88 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,73 – 7,66 (m, 3H), 7,62 - 7,59 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 4,24 (M, 2H), 3, 89 (s, 3H), 3,73 (M, 2H).

25 EM (calc.): 380; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 381,0 ($M-1H$) $^-$: 379,1.

Cpd. 154:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO – d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 9,14 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz),

8,18 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,85 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,72 – 7,64 (m, 4H), 7,08 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 4,78 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,31 (d, 3H, J = 6, 1 Hz).

EM (calc.): 395; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 396,1 (M-1H)⁻: 394,2.

5 Cpd. 155:

MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 377,9 (M-1H)⁻: 376,1.

Cpd. 156:

MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 408,3 (M-1H)⁻: 406,2.

Cpd. 157:

10 MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 373,9 (M-1H)⁻: 372, 1.

Cpd. 158:

MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 422,3 (M-1H)⁻: 420,3.

Cpd. 159:

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,04 (s, 1H), 9,10 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,85 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,71 – 7,65 (m, 4H), 7,03 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 4,60 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 5, 1 Hz), 3,76 (q, 2H, J = 5, 9 Hz), 3,00 (m, 2H).

EM (calc.): 463; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 464,3 (M-1H)⁻: 462,2.

Cpd. 160:

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,04 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,85 (t, 1H, J = 6, 7 Hz), 7,68 (m, 4H), 7,00 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,61 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 4,32 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,14 (M, 1H), 3,00 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

EM (calc.): 491; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 492,1 (M-1H)⁻: 490,1.

25 Cpd. 161:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 9,13 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,86 (t, 1H, J = 6,7 Hz), 7,71 – 7,67 (m, 4H), 7,08 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,78 (m, 1H), 4,61 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 3,65 (m, 1H), 3,55 (M, 1H), 3,00 (m, 2H), 1,31 (d, 3H, J = 6,0 Hz).

EM (calc.): 477; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 477,9 ($M-1H$)⁻: 476,1.

Cpd. 162:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 3,56 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 8,38 (t, 1H), 9,6 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

LC/MS: ($M + H$)⁺: 343, 2 ($M-1H$)⁻: 341,3.

Cpd. 163:

RMN ¹H (DMSO – d₆): 3, 55 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 6, 4 (d, 1H), 6, 8 (d, 2H), 7,0 (d, 2H) 7, 35 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 8,25 (t, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

LC/MS: ($M + H$)⁺: 343, 1 ($M-1H$)⁻: 341,1.

Cpd. 164:

EM (calc.): 420,17; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 421,2 ($M-1H$)⁻: 419,5.

Cpd. 165:

EM (calc.): 420,17; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 421,3 ($M-1H$)⁻: 419,3.

Cpd. 166:

EM (calc.): 420,17; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 421,3 ($M-1H$)⁻: 419,3.

Cpd. 167:

RMN ¹H (DMSO – d₆): 8,89 (1H, s), 8,58 (1H, m), 7,71 (2H, m), 7,65 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,36 (1H, t), 7,25 (1H, t), 7,21 (1H, s), 7,00 (2H, d), 6,74 (1H, dd), 4, 11 (2H, t), 3, 58 (2H, q).

Cpd. 168:

EM (calc.): 420,17; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 421,2 ($M-1H$)⁻: 419,3.

Cpd. 169:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,07 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,63 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3, 71 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 384,1 ($M-1H$)⁻: 382,0.

Cpd. 170:

MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 451,0 (M-1H)⁻: 449,2.

Cpd.171:

MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 409,3 (M-1H)⁻: 407,2.

Cpd. 172:

- 5 RMN ¹H (DMSO – d₆): 3,54 (q, 2H), 3, 84 (s, 3H), 4,08 (t, 2H), 6,6 (d, 1H), 6,98 (m, 4H), 7,35 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 8,36 (t, 1H), 8,9 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

LC/MS: (M + H)⁺: 356,9 (M-1H)⁻: 355,2.

Cpd.173:

- 10 RMN ¹H (DMSO – d₆): 3,56 (q, 2H), 3, 77 (s, 3H), 4, 09 (t, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,93 (m, 2H), 6, 99 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7, 29 (t, 1H), 7, 39 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,9 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

LC/MS: (M + H)⁺: 357,1 (M-1H)⁻: 355,1.

Cpd.174:

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,05 (s, 1H), 9,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6, 92 (m, 1H), 4,21 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,71 (m, 2H).

MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 421,2 (M-1H)⁻: 419,4.

Cpd.175:

- 20 RMN ¹H (DMSO – d₆): 8,91 (1H, s), 8,44 (1H, t), 7,73 (2H, d), 7,72 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,02 (2H, d), 6,50 (1H, d), 4, 11 (2H, t), 3, 58 (2H, q).

LC/MS: M + 1: 413, 1.

Cpd.176:

- 25 RMN ¹H (DMSO – d₆): 3,54 (q, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,9 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

LC/MS: (M + H)⁺: 316,9 (M-1H)⁻: 315,3.

Cpd.177:

LC/MS: (M + H)⁺: 333,0 (M-1H)⁻: 331,0.

5

LC/MS: M + 1: 333,0.

●

LC/MS: (M + H)⁺: 341,1 (M-1H)⁻: 339,1.

—

●

20

Cpd.181:

LC/MS: M + 1: 381,0.

•

RMN ¹H (DMSO – d₆): δ 8,88 (1H, s), 8,33 (1H, t), 7,68 (2H, d), 7,54 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,28 (1H, s), 7,24 (1H,m), 7,19 (1J,m), 6,95 (2H, d), 6,07 (1H,,m), 4, 11 (2H, t), 3,52 (2H, q), 2,15 (3H,m).

LC/MS: M + 1: 381,1.

Cpd. 183:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 2,94 (s, 6H), 3,54 (q, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,38 (d, 1H),
6,69 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,29(d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 8,15 (t,
5 1H), 8,87 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

LC/MS: (M + H) $^{+1}$: 341,2 (M-1H) $^-$: 339,1.

Cpd. 184:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 3,57 (q, 2H), 4, 10 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,0 (d, 2H),
7,14 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,6(d, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 8,149 (t,
10 1H), 8,87 (s, 1H), 11,04 (S, 1H), 11,52 (S, 1H).

LC/MS: (M + H) $^{+1}$: 366,2 (M-1H) $^-$: 364,4.

Cpd. 185:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 2, 36 (s, 3H), 3, 56 (q, 2H), 4, 10 (t, 2H), 6,56 (d,
1H), 7,00 (d, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,5 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 8,4 (t,
15 1H), 8,87 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

LC/MS: (M + H) $^{+1}$: 341,2 (M-1H) $^-$: 339,4.

Cpd. 186:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 3,55 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,08 (t, 2H), 6,66 (d, 1H),
6,79 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,65 (d,
20 1H), 7,7 (d, 2H), 8,31 (t, 1H), 10,0 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

LC/MS: (M + H) $^{+1}$: 343,1 (M-1H) $^-$: 340,9.

Cpd.187:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 3, 57 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 6,75 (d, 1H),
6,98 (m, 3H), 7,18 (m, 3H), 7, 38 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 8,5 (t, 1H), 8,87 (s,
25 1H), 11,04 (s, 1H).

LC/MS: (M + H) $^{+1}$: 396,7 (M-1H) $^-$: 395,0.

Cpd.188:

RMN ^1H (DMSO - d_6): 0,922 (t, 3H), 1,5 - 1,8 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,95 -
4,07 (m, 3H), 6,8 (d, 1H), 6,98 (m, 3H), 7, 19 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,69 (d,

2H), 8,3 (d, 1H), 11,03 (s, 1H).

LC/MS: $(M + H)^{+1}$: 425,2 $(M-1H)^{-}$: 423,2.

Cpd.189:

5 RMN ^1H (DMSO – d_6): 0,95 (3H, t, 7 Hz); 1, 53 (1H, m); 1,72 (1H, m; 2,52 (3H, s); 3,79 (3H, s); 3,94 (1H,m); 4, 06 (2H,m); 6,66 (1H, s); 6, 93 (1H, dd); 7,02 (2H, d); 7, 15 (2H,m); 7,42 (1H, d); 7,7 (2H, d); 8, 27 (2H, d, 7 Hz); 8,87 (1H, d, 2 Hz). MS $(M +)$: 439.

Cpd.190:

10 RMN ^1H (DMSO – d_6): 3,54 (q, 2H), 4,08 (t, 2H), 6, 44 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6, 98 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 8 41 (r, 1H), 8,9 (s, 1H) 11,04 (s, 1H).

LC/MS: $(M + H)^{+1}$: 317,0 $(M-1H)^{-}$: 315,2.

Cpd.191:

15 RMN ^1H (DMSO – d_6): 3, 5 – 4,05 (m, 14H), 4,18 (t, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

LC/MS: $(M + H)^{+1}$: 497,4 $(M-1H)^{-}$: 495,4.

Tabela 2:

Cpd.1:

20 EM (calc.): 370,2; MS (ESI) m/e $(M + H)^{+}$: 371,1 $(M-1H)^{-}$: 369,2.

Cpd.2:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO – d_6) δ : 11,03 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,51(M, 3H), 7,36 (m, 8H), 6, 92 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6, 27 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 4H).

25 EM (calc.): 402,2; MS (ESI) m/e $(M + H)^{+}$: 403,1 $(M-1H)^{-}$: 401,1.

Cpd.3:

EM (calc.): 340,1; MS (ESI) m/e $(M + H)^{+}$: 341,0 $(M-1H)^{-}$: 339,4.

Cpd.4:

EM (calc.): 398,13; MS (ESI) m/e $(M + H)^{+}$: 399,0 $(M-1H)^{-}$: 397,1.

Cpd.5:

EM (calc.): 368,17; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 368,8 (M-1H)⁻: 367,2.

Cpd.6:

EM (calc.): 354,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 354,8 (M-1H)⁻: 353,2.

5 Tabela 3:Cpd.1:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,11 (s, 1H), 9,07 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 6,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,25 (pseudo t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,73 (pseudo q, J = 5,2 Hz, 2H).

EM (calc.): 358,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 357,0 (M-1H)⁻: 355,4.

Cpd.2:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,05 (s, 1H), 8,92 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,67 (m, 2H).

EM (calc.): 340,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 341,0 (M-1H)⁻: 339,1.

Cpd.3:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,57 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,18 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,68 (m, 2H).

EM (calc.): 339,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 340,1 (M-1H)⁻: 338,3.

Cpd.4:

EM (calc.): 353,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 354,1 (M-1H)⁻: 352,2.

Cpd.5:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 8,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (dd, J₁ = 6,0 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J₁ = 6,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J =

8,8 Hz, 2H), 7,42 (M, 2H), 6, 88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,43 (pseudo q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,00 (pseudo p, $J = 6,0$ Hz, 2H).

EM (calc.): 370,1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 371,1 ($M-1H$)⁻: 369,0.

Cpd.6:

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 10,96 (s, 1H), 8,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,55 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H), 7, 43 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,37 (td, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 7, 241 (td, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,37 (pseudo q, $J = 6, 0$ Hz, 2H), 1, 94 (pseudo p, $J = 6,0$ Hz, 2H).

EM (calc.): 354,1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 355,2 ($M-1H$)⁻: 353,1.

Cpd.7:

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 11,07 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,65 (br d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4, 20 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H).

EM (calc.): 398,1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 399,0 ($M-1H$)⁻: 397,1.

Cpd.8:

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 11,07 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,18 (dd, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 9,6$ Hz, 1H), 1,81 (m, 1H), 1, 67 (m, 1H), 0,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

- 25 EM (calc.): 384,1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 385,0 ($M-1H$)⁻: 383,1.

Cpd.9:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 11,11 (s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J_1 = 6,8$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7, 49 (m, 2H), 7,08 (d,

$J = 8,8 \text{ Hz, } 2\text{H}), 4,42 \text{ (p, } J = 6, 4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 4,20 \text{ (dd, } J_1 = 9,6 \text{ Hz, } J_2 = 6,4 \text{ Hz, } 1\text{H}),$

$4,07 \text{ (dd, } J_1 = 9,6 \text{ Hz, } J_2 = 5,6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 1,36 \text{ (d, } J = 6, 8 \text{ Hz, } 3\text{H}).$

EM (calc.): 370,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 371,0 (M-1H)⁻: 368,9.

5 Cpd.10:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 10,95 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 7,6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 8,04 \text{ (s, } 1\text{H}), 7,91 \text{ (d, } J = 7,2 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,83 \text{ (d, } J = 6,4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,61 \text{ (d, } J = 8,8 \text{ Hz, } 2\text{H}), 7,34 \text{ (m, } 2\text{H}), 6,93 \text{ (d, } J = 8,8 \text{ Hz, } 2\text{H}), 4,27 \text{ (p, } J = 6,4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,61 \text{ (d, } J = 8,8 \text{ Hz, } 2\text{H}), 7,34 \text{ (m, } 2\text{H}), 6,93 \text{ (d, } J = 8,8 \text{ Hz, } 2\text{H}), 4,27 \text{ (d, } J = 6,4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 4,05 \text{ (dd, } J_1 = 6,8 \text{ Hz, } J_2 = 10,0 \text{ Hz, } 1\text{H}), 3,92 \text{ (dd, } J_1 = 10,0 \text{ Hz, } J_2 = 6,0 \text{ Hz, } 1\text{H}), 1,21 \text{ (d, } J = 5,2 \text{ Hz, } 3\text{H}).$

EM (calc.): 370,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 370,9 (M-1H)⁻: 369,0.

Cpd.11:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 10,96 (s, 1H), 8,54 Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,61 \text{ (d, } J = 8,4 \text{ Hz, } 2\text{H}), 7,58 \text{ (d, } J = 8,4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,48 \text{ (d, } J = 0,8 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,38 \text{ (td, } J_1 = 8,0 \text{ Hz, } J_2 = 0,8 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,25 \text{ (td, } J_1 = 7,2 \text{ Hz, } J_2 = 0,8 \text{ Hz, } 1\text{H}), 6,92 \text{ (d, } J = 8,8 \text{ Hz, } 2\text{H}), 4,19 \text{ (m, } 1\text{H}), 4,07 \text{ (dd, } J_1 = 10,4 \text{ Hz, } J_2 = 6,4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 3,99 \text{ (dd, } J_1 = 10,0 \text{ Hz, } J_2 = 5,6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 1,68 \text{ (m, } 1\text{H}), 1,55 \text{ (m, } 1\text{H}), 0,86 \text{ (t, } J = 7,2 \text{ Hz, } 3 \text{ H}).$

EM (calc.): 368,1; MS (ESI) m/e 370,9 (M-1H)⁻: 367,1.

Cpd.12:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 11,06 (s, 1H), 9,03 (t, $J = 6, 0 \text{ Hz, } 1\text{H}), 8,11 \text{ (s, } 1\text{H}), 8,03 \text{ (d, } J = 7,2 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,94 \text{ (d, } J = 6,4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,72 \text{ (d, } J = 8,8 \text{ Hz, } 2\text{H}), 7,46 \text{ (m, } 2\text{H}), 7,07 \text{ (d, } J = 9,2 \text{ Hz, } 2\text{H}), 4,72 \text{ (pseudo q, } J = 5,6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 3,62 \text{ (m, } 1\text{H}), 3,42 \text{ (m, } 1\text{H}), 1,34 \text{ (d, } J = 6,4 \text{ Hz, } 3\text{H}).$

EM (calc.): 370,1; MS (ESI) m/e 371,0 (M-1H)⁻: 369,1.

Cpd. 13:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 11,06 (s, 1H), 9,03 (t, $J = 5,6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 8,11 \text{ (s, } 1\text{H}), 8,03 \text{ (d, } J = 6,8 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,94 \text{ (d, } J = 7,2 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7,72 \text{ (d, } J = 8,4$

EM (calc.): 370,1; MS (ESI) m/e 371,0 (M-1H)⁺: 369,1.

10

EM (calc.): 354,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 354,7 (M-1H)⁻: 353,1.

EM (calc.): 386,09; MS (ESI) m/e (M-1H)⁻: 384,7.

- 15

EM (calc.): 370,10; MS (ESI) m/e (M-1H)⁺: 369,0.

EM (calc.): 390,10; MS (ESI) m/e (M-1H)⁺: 391,2.

20

Cpd 19:

Cpd. 20:

25

EM (calc.): 374,0; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$ 375,0 $(M - 1H)^-$ 373,0.

EM (calc.): 386,1; MS (ESI) m/e $(M + H)^+$ 387,1 $(M - 1H)^-$ 384,7.

Cpd.23:

EM (calc.): 374,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 374,9 (M-1H)⁻: 372,9.

Cpd.24:

EM (calc.): 370,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 370,8 (M-1H)⁻: 369,0.

Cpd.25:

5 EM (calc.): 370,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 371,0 (M-1H)⁻: 369,1.

Cpd.26:

EM (calc.): 414,14; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 415,2 (M-1H)⁻: 413,2.

Cpd.27:

EM (calc.): 469,18; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 470,1 (M-1H)⁻: 468,4.

10 Cpd.28:

EM (calc.): 447,14; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 448,1 (M-1H)⁻: 446,2.

Cpd.29:

EM (calc.): 354,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 355,1 (M-1H)⁻: 353,1.

Cpd.30:

15 EM (calc.): 370,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 371,0 (M-1H)⁻: 368,9.

Cpd.31:

EM (calc.): 400,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 401,0 (M-1H)⁻: 399,2.

Cpd.32:

EM (calc.): 427,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 428,2 (M-1H)⁻: 326,2.

20 Cpd.33:

EM (calc.): 414,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 415,4 (M-1H)⁻: 413,2.

Cpd.34:

EM (calc.): 469,2; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 470,1 (M-1H)⁻: 468,3.

Cpd.35:

25 EM (calc.): 447,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 448,2 (M-1H)⁻: 446,5.

Cpd.36:

EM (calc.): 368,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺ 369,0 (M-1H)⁻: 367,2.

Cpd.37:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,69 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,77 (t, J =

5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,67 (m, 2H).

EM (calc.): 357,1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 357,8 ($M-1H$)⁻: 356,2.

Cpd. 38:

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 11,42 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,66 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (m, 4H), 6,81 (m, 1H), 4,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (m, 2H).

EM (calc.): 369,1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 369,9 ($M-1H$)⁻: 368,2.

Cpd. 39:

- 10 EM (calc.): 384,13; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 384,9 ($M-1H$)⁻: 383,2.

Cpd. 40:

EM (calc.): 446,15; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 447,2 ($M-1H$)⁻: 445,4.

Cpd.41:

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 11,28 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,53 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,02 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 4,16 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (m, 2H).

EM (calc.): 399,1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 400,0 ($M-1H$)⁻: 398,1.

Cpd.42:

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 11,09 (bs, 1H), 10,60 (bs, 1H), 9,29 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,57 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,83 (m, 2H), 4,23 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,27 (m, 2H).

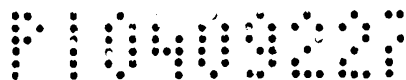
EM (calc.): 439,2; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 439,8 ($M-1H$)⁻: 438,2.

Cpd.44:

- 25 EM (calc.): 412,16; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 413,1 ($M-1H$)⁻: 411,3.

Cpd. 45:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 11,05 (s, 1H), 8,92 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H),



6,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4, 19 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3, 69 (m, 2H).

EM (calc.): 446, 2; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 447,2 ($M-1H$)⁻: 445,3.

Cpd.46:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 11,08 (s, 1H), 8,91 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H),
5 7,71 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H),
7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4, 78 (s, 2H), 4,20 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,69 (m, 2H),
3,36 (s, 3H).

EM (calc.): 384, 1; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 385,9 ($M-1H$)⁻: 383,2.

Cpd.47:

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 11,33 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,32 (t, $J =$
5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (t, $J = 7,6$
Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4, 68 (s, 2H), 4,23 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,83
(m, 6H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 2H).

EM (calc.): 439, 2; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 440,2 ($M-1H$)⁻: 438,4.

15 Cpd. 48:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 11,09 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,31 (t, $J =$
5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 7,2$
Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,
63 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,23 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3, 70 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,
20 770 (s, 3H).

EM (calc.): 397, 2; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 398,0 ($M-1H$)⁻: 396,1.

Cpd.49:

EM (calc.): 384,1; MS (ESI) m/e ($M-1H$)⁻: 382,9.

Cpd. 50:

25 EM (calc.): 400,1; MS (ESI) m/e ($M-1H$)⁻: 398,7.

Cpd.51:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 11,07 (s, 1H), 8,78 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H),
7,71 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H),
6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4, 77 (s, 2H), 4, 10 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,47 (m, 2H),

3,36 (s, 3H), 2,02 (m, 2H).

EM (calc.): 398, 2; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 399,1 (M-1H)⁻: 397,1.

Cpd.52:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 8,82 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (m, 3 H),

5 7,54 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (m, 3H), 5, 43 (s, 2H), 4, 09 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,02 (M, 2H).

EM (calc.): 460, 2; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 461,0 (M-1H)⁻: 459,1.

Cpd.53:

EM (calc.): 428, 16; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 428,9 (M-1H)⁻: 427,1.

10 Cpd.54:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 2,11 (3H, s); 2, 78 (1H, dd, 14, 8 Hz); 2, 86 (1H, dd, 14, 5 Hz); 4, 17 (1H, dd, 10,4 Hz); 4, 23 (1H, dd, 10,6 Hz); 4,49 (1H, m); 7,00 (2H, d, 9 Hz); 7,32 (1H, t, 7 Hz); 7,46 (1H, td, 8,1 Hz); 7, 56 (1H, s); 7,64 (1H, d, 8 Hz); 7,70 (2H, d, 9 Hz); 7,77 (1H, d, 8 Hz); 8, 77 (1H, d, 8 Hz); 8,88 (1H, s). MS (M + 1): 401.

Cpd.55:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 3,31 (3H, s); 3,53 (1H, dd, 13, 35 Hz); 3, 66 (1H, dd, 13,8 Hz); 4, 16 (1H, dd, 9,6 Hz); 4,24 (1H, dd, 9,8 Hz); 4,87(1H, m); 7,00 (2H, d, 9 Hz); 7,33 (1H, t, 7 Hz); 7,47 (1H, t, 6 Hz); 7,57 (1H, s); 20 7,65 (1H, d, 8 Hz); 7,70 (2H, d, 9 Hz); 7,77 (1H, d, 8 Hz); 8,89 (1H, s); 9,0 (1H, d, 8 Hz). MS (M – 1): 431.

Cpd.56:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 7,92 (br s, 1H), 8,76 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 7,75 (m, 3H), 7,60 (d, 1H, j= 7,6 Hz), 7, 48 (t, 1H, J= 8,0 Hz), 7,32 (t, 1H, J= 8,0 Hz), 7,27 (m, 5H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 4, 21 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 25 3, 69 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2, 96 (t, 2H< J = 8,3 Hz).

EM (calc.): 444; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 445,3 (M-1H)⁻: 443,3.

Cpd.57:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,07 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,90 (s, 1H),

7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (m, 10 H), 6, 97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,80 (m, 2H), 4, 20 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,31 (M, 3H), 2, 66 (M, 2H).

MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 474,4 (M-1H)⁻: 472,1.

Cpd.58:

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,05 (s, 1H), 9,73 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (m, 6H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3, 95 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2, 65 (m, 2H), 1,24 (s, 3H).

MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 487,9 (M-1H)⁻: 486,1.

10 Cpd.59:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,84 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 4, 18 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3, 66 (m, 2H), 3, 38 (m, 2H), 2,45 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1, 65 (m, 2H).

MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 445,2 (M-1H)⁻: 443,1.

Cpd.60:

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,05 (s, 1H), 9,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,18 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,46 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2, 77 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 461,0 (M-1H)⁻: 459,1.

Cpd. 61:

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,04 (s, 1H), 9,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5, 11 (s, 2H), 4, 19 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3, 68 (m, 2H), 3, 44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,13 (m, 2H), 1, 83 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 477,0 ($M-1H$)⁻: 475,0.

Cpd.62:

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 527,6 ($M-1H$)⁻: 525,5.

Cpd.63:

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,04 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,73 (t, 1H, J = 5, 9 Hz), 7,75 – 7,69 (m, 3H), 7,57 – 7,42 (m, 6H), 7,28 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4, 17 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,65 (q, 2H, J = 5,9 Hz), 3,40 (t, 2 H, J = 6, 9 Hz), 3,04 (t, 2H, J = 6, 9 Hz).

EM (calc.): 512; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 513,3 ($M-1H$)⁻: 511,2.

10 Cpd.64:

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,04 (s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,83 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 7,70 (m, 3H), 7,55 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,43 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 7,11 (d, 1H, 8,0 Hz), 7,00 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,65 (q, 2H, J = 5,9 Hz), 3,38 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 8, 3 Hz).

EM (calc.): 528; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 529,4 ($M-1H$)⁻: 527,5.

Cpd.65:

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11, 06 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,32 (m, 2H), 9,23 (s, 1H), 8, 89 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (M, 3H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44(t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,23 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3, 71 (m, 4H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 443,4 ($M-1H$)⁻: 441,4.

Cpd.66:

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ: 11,06 (s, 1H), 9,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (m, 3H), 7, 56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,23 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3, 71 (m, 2H), 3,20 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2, 72 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 442,3 ($M-1H$)⁻: 440,1.

Cpd.67:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 9,11 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,76 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,62 (s, 1H), 7,51 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,21 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,00 - 6,97 (m, 3H), 4,99 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,70 (m, 1H).

EM (calc.): 446,15; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 447,4 ($M-1H$) $^-$: 445, 3.

Cpd.68:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 8,86 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,68 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 429,1 ($M-1H$) $^-$: 426, 9.

Cpd.69:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 9,03 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,49 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,36 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,29 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,18 (m, 1H), 7,07 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,91 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,68 (q, 2H, $J = 5,9$ Hz).

EM (calc.): 464; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 465, ($M-1H$) $^-$: 463,1.

Cpd.70:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 9,04 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 9,00 (br s, 1H), 7,84 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,49 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,35 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,27 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,95 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,21 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,69 (q, 2H, $J = 5,9$ Hz).

EM (calc.): 464; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 465,0 ($M-1H$) $^-$: 463,1.

Cpd.71:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 11,04 (s, 1H), 9,00 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz),



156

7,84 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,70 (d, 2H, $h = 9,2$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,48 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,10 – 7,00 (m, 6H), 5,67 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,68 (q, 2H, $J = 5,9$ Hz).

EM (calc.): 464; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 464,9 ($M - 1H$)⁻: 463,0.

5 Cpd.72:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 11,04 (s, 1H), 8,88 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

10 MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 428,9 ($M - 1H$)⁻: 426,9.

Cpd.73:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 11,05 (s, 1H), 9,20 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,07 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,70 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 448,0 ($M - 1H$)⁻: 446,4.

Cpd.74:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 8,86 (m, 1H), 8,81 (br s, 1H), 7,80 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,32 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,91 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 5,64 (s, 2H), 4,06 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,54 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz).

EM (calc.): 500,13; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 501,5 ($M - 1H$)⁻: 499,3.

Cpd. 75:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ : 11,04 (s, 1H), 9,14 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,29 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,23 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,23 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,72 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 448,2 ($M-1H$)⁻: 446,4.

Cpd. 76:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,04 (s, 1H), 8,96 (t, J = 4, Hz, 1H),
8,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,0
5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz,
2H), 5,24 (s, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,66 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 453,3 ($M-1H$)⁻: 451,1.

Cpd. 77:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,05 (s, 1H), 9,04 (t, J = 4,0 Hz, 1H),
10 8,89 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H),
7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H),
7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (m, 3H), 5,77 (s, 2H), 4,22 (tl, J = 8,0 Hz, 2H),
3,70 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 513,1 ($M-1H$)⁻: 511,1.

15 Cpd. 78:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 9,05 (s, 1H), 8,97 (t, 1H, J = 5,9 Hz),
8,81 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,66 - 7,62 (m, 4H), 7,56
(d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,15 (m,
20 2H, J = 5,9 Hz), 6,94 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 5,70 (s, 2H), 4,15 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,64 (t,
2H, J = 5,9 Hz).

EM (calc.): 513,16; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 514,2 ($M-1H$)⁻: 412,2.

Cpd. 79:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,08 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,25 (t, J = 4,
0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H),
25 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,84 (d, J = 4,0 Hz, 2H),
4,23 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,04 (m,
2H), 1,90 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 424,1 ($M-1H$)⁻: 422,3.

Cpd. 80:

5

Cpd. 81:

10

Cpd. 82:

15

Cpd. 83:

20

Cpd. 84:

25

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 354,7, ($M-1H$)⁻: 353,1.

Cpd. 85

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,05 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,80 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,03 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,15 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,62 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 481,1, ($M-1H$)⁻: 479,0.

Cpd. 86:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,05 (s, 1H), 8,88 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,15 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,60 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 497,3, ($M-1H$)⁻: 495,1.

Cpd. 87:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,05 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,06 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 513,2 ($M-1H$)⁻: 511,2.

Cpd. 88:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,03 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,18 (m, 5H), 1,72 (m, 2H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 481,2 ($M-1H$)⁻: 479,2.

Cpd. 89:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,94 (s, 1H), 11,04 (m, 1H), 9,36 (m, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,07 (dd, 1H, J = 8,1, 1, 7 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 7,6, 1,6 Hz), 4,21 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,73 (2H, q, J = 5, 2 Hz).

MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 357,2 ($M-1H$)⁻: 354,9.

Cpd. 90:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,03 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,69 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 2, 5 Hz), 6, 98 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,24 (M, 1H), 4, 13 (M, 1H), 4, 06 (m, 1H), 1, 75 (m, 1H), 1, 62 (m, 1H), 0,93 (t, 3 H, J = 7, 3 Hz).

EM (calc.): 402; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 403,0 ($M-1H$)⁻: 400,9.

Cpd. 91

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,02 (s, 1H), 9,00 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,68 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, 1, 9 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4, 69 (m, 1H), 3, 57 (M, 1H), 3,40 (M, 1H), 1,32 (d, 3H, J = 5,9 Hz).

EM (calc.): 388; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 389,1 ($M-1H$)⁻: 387,0.

Cpd. 92:

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,05 (br s, 1H), 8,96 (t, 1H, J = 5, 6 Hz), 8,80 (d, 1H, J = 2, 0 Hz), 8,75 (dd, 1H, J = 5,6, 0,8 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 7,6, 5, 6 Hz), 7,71 (m, 3H), 7,61 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7, 2 Hz), 7,00 (m, 2H), 4, 91 (s, 2H), 4, 75 (s, 2H), 4, 18 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,66 (q, 2H, J = 6, 0 Hz).

20 EM (calc.): 461; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 462,2 ($M-1H$)⁻: 460,3.

Cpd. 93:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,00 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,67 (dd, 2H, J = 6,8, 1, 6 Hz), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,01 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4, 17 (t, 2H, J = 5, 2 Hz), 3, 89 (s, 3H), 3, 69 (m, 2H).

25 EM (calc.): 370; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 371,2 ($M-1H$)⁻: 369,1.

Cpd. 94:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 11,04 (s, 1H), 8,96 (t, 1H, J = 5, 6 Hz), 8,45 (s, 1H), 7,70 (d, 2 H, J = 8, 4 Hz), 7, 37 - 7,30 (m, 2H), 7,02(d, 2H, J = 8,4 Hz), 6, 98 (dd, 1H, J = 7,6, 0, 8 Hz), 4, 37 (m, 2H), 4, 17(t, 2H, J = 5,6

Hz), 3, 82 (m, 2H), 3, 69 (q, 2H, $J = 6, 0$ Hz), 3,34 (s, 3H).

EM (calc.): 414; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 415,2 ($M-1H$)⁻: 413,3.

Cpd. 95:

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) δ : 11,04 (br s, 1H), 8,86 (m, 1H), 8,65 (t, 1H, 5,6 Hz), 8, 61 (dd, 1H, $J = 4, 8, 1, 6$ Hz), 8,37 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,67 (M, 2H), 7,54 (M, 1H), 7,38 - 7,31 (M, 2H), 7,07 (dd, 1H, $J = 7,6, 0,8$ Hz), 6,88 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,91 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,40 (m, 2H).

EM (calc.): 447; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 448,2 ($M-1H$)⁻: 446,1.

Cpd. 96:

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ : 11, 57 (s, 1H), 8,65 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz), 7,69 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,20 (s, 1H), 7,09 - 6, 98 (m, 4H), 6, 48 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 4,17 (m, 2H), 3, 85 (s, 3H), 3, 65 (m, 2H).

EM (calc.): 369; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 370,1 ($M-1H$)⁻: 368,2.

Cpd. 97:

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ : 11,06 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8, 5$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,50 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,36 (t, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 7,02 (d, 2H), $J = 8,5$ Hz), 5,08 (s, 2H), 4, 29 (m, 1H), 4, 18 (m, 1H), 4, 10 (m, 1H), 3, 62 (m, 2H), 3,51 (M, 2H), 3, 26(s, 3H), 1, 77 (m, 1H), 1, 67 (m, 1H), 0,97 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

20 EM (calc.): 456; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 457,1 ($M-1H$)⁻: 455,2.

Cpd. 98:

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ : 11,05 (s, 1H), 8,91 (t, 1H, $J = 6,1$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8, 4$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 8, 4$ Hz), 7, 50 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,36 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,07 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 5,07 (s, 2H), 4,74 (q, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,60 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), $J = 6,1$ Hz).

EM (calc.): 442; MS (ESI) m/e ($M + H$)⁺: 443,1 ($M-1H$)⁻: 441,5.

Cpd. 99:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ : 11,09 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9, 40 (t, 1H,

J = 5,6 Hz), 8,04 (d, 1H < J = 7, 8 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,82 (s, 2H), 4,26 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,75 (q, 2H, J = 5,6 Hz), 3,50 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 1,32 (t, 6H, J = 7,4 Hz).

5 EM (calc.): 425; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 426,1 (M-1H)⁻: 424,2.

Cpd. 109:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 1,95 (2H, m); 2,05 (3H, s); 2,48 – 2,62 (2H, m); 4,08 (1H, dd, 11,6 Hz); 4,16 (1H, dd, 11,7 Hz); 4,45 (1H, m); 6,99 (2H, d, 9 Hz); 7,32 (1H, t, 7 Hz); 7,45 (1H, td, 8,1 Hz); 7,55 (1H, d, 1 Hz); 7,64 (1H, d, 8 Hz); 7,69 (2H, d, 9 Hz); 7,76 (1H, d, 8 Hz); 8,7 (1H, d, 8 Hz); 8,87 (1H, s). MS (M + 1): 415.

Cpd. 110:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 2,03 – 2,21 (2H, m), 2,99 (1H, s, 3H); 3,22 (2H, t, 7 Hz); 4,12 (1H, dd, 11,6 Hz); 4,19 (1H, dd, 11,7 Hz); 4,46 (1H, m), 7,00 (2H, d, 9 Hz); 7,33 (1H, t, 7 Hz); 7,46 (1H, td, 8,1 Hz); 7,57 (1H, d, 1 Hz); 7,64 (1H, d, 8 Hz); 7,70 (2H, d, 9 Hz); 7,77 (1H, d, 8 Hz); 8,79 (1H, d, 8 Hz); 8,88 (1H, s). MS (M + 1): 447.

Tabela 4:

Cpd. 1:

20 EM (calc.): 381,13; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 382,3 (M-1H)⁻: 380,2.

Cpd. 2:

EM (calc.): 395,15; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 396,1 (M-1H)⁻: 394,2.

Cpd. 3:

EM (calc.): 331,08; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 331,7 (M-1H)⁻: 330,1.

25 Cpd. 4:

EM (calc.): 317,10; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 318,10 (M-1H)⁻: 315,9.

Cpd. 5:

EM (calc.): 425,2; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 426,1 (M-1H)⁻: 424,1.

Cpd. 6:

EM (calc.): 381,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 382,0 (M-1H)⁻: 380,1.

Cpd. 7:

EM (calc.): 381,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 382,0 (M-1H)⁻: 380,2.

Cpd. 8:

5 EM (calc.): 341,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 341,9 (M-1H)⁻: 340,1.

Cpd. 9:

EM (calc.): 381,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 381,8 (M-1H)⁻: 380,0.

Cpd. 10:

EM (calc.): 411,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 412,0 (M-1H)⁻: 410,3.

10 Cpd. 11:

EM (calc.): 395,2; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 396,0 (M-1H)⁻: 394,2.

Cpd. 12:

EM (calc.): 388,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 389,1 (M-1H)⁻: 387,0.

Cpd. 13:

15 EM (calc.): 355,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 355,9 (M-1H)⁻: 354,1.

Cpd. 14:

EM (calc.): 355,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 355,9 (M-1H)⁻: 353,8.

Cpd. 15:

EM (calc.): 409,2; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 410,2 (M-1H)⁻: 408,3.

20 Cpd. 16:

EM (calc.): 341,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 341,8 (M-1H)⁻: 340,2.

Cpd. 17:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 11,64 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,30 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

EM (calc.): 359,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 359,8 (M-1H)⁻: 358,1.

Cpd. 18:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 11,64 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,47 (d, J =

8,0 Hz, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 4,30 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

EM (calc.): 395,2; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 395,8 (M-1H)⁻: 394,0.

5 Cpd. 19:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 11,63 (s, 1H), 8,93 (t, J = 5,6 Hz), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 0,35 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

10 EM (calc.): 345,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 345,8 (M-1H)⁻: 344,0.

Cpd. 20:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 11,64 (s, 1H), 9,480 (s, 1H), 8,83 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

15 EM (calc.): 381,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 382,0 (M-1H)⁻: 380,0.

Cpd. 21:

EM (calc.): 367,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 367,8 (M-1H)⁻: 366,2.

Cpd. 22:

20 EM (calc.): 367,12; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 368,0 (M-1H)⁻: 366,1.

Cpd. 23:

EM (calc.): 374,0; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 374,7 (M-1H)⁻: 372,9.

Cpd. 24:

EM (calc.): 395,2; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 396,1 (M-1H)⁻: 394,1.

25 Cpd. 25:

EM (calc.): 367,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 368,1 (M-1H)⁻: 366,2.

Cpd. 26:

EM (calc.): 381,1; MS (ESI) m/e (M + H)⁺: 382,0 (M-1H)⁻: 380,1.

Cpd. 27:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,62 (s, 1H), 9,45 (1, 1H), 8,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,97 (M, 4H), 7,60 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,33 (m, 3H), 1,70 (M, 2H), 0,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

EM (calc.): 369,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 369,9 ($M-1H$) $^-$: 368,0.

5 Cpd. 28:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,66 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 4,33 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

EM (calc.): 369,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 370,0 ($M-1H$) $^-$: 368,2.

10 Cpd. 29:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,64 (s, 1H), 8,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (m, 4H), 7,59 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 3,60 (M, 2H), 1,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

EM (calc.): 355,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 355,9 ($M-1H$) $^-$: 353,9.

15 Cpd. 30:

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,66 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

EM (calc.): 355,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 356,1 ($M-1H$) $^-$: 353,9.

20 Cpd. 31:

EM (calc.): 345,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 345,8 ($M-1H$) $^-$: 344,0.

Cpd. 32:

EM (calc.): 331,1; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 331,9 ($M-1H$) $^-$: 330,2.

Cpd. 33:

25 EM (calc.): 437,12; MS (ESI) m/e ($M + H$) $^+$: 438,0 ($M-1H$) $^-$: 436,2.

Exemplo 4

Síntese de acetil- Gly -Ala- (N-acetil-Lys)-AMC

Terc-Boc (N-acetil-Lys)-AMC (445 mg, 1 mmol, adquirido de Bachem) foi dissolvido em HCL 4 M em dioxano para prover H- (N-acetil-

5

20

15

20

25

BatchKi (Kuzmic et al. *Anal. Biochem.* 2000, 286, 45- 50). A maior parte dos compostos desta invenção apresentou um Ki de < 40 nm.

Exemplo 2

Ensaio de Proliferação Celular *in Vitro*

5 A capacidade dos compostos da Fórmula (I) para inibir o crescimento de células de tumor *in vitro* foi determinado como se segue.

10 Culturas de material da linhagem celular de carcinoma do cólon HCT116 foram mantidas em meio RPMI 1640 contendo 10 % (v/v) de soro bovino fetal, L-glutamina 2 mM, piruvato de sódio 1 mM, 50 unidades / ml de penicilina, e 50 µg/ml de estreptomicina a 37°C em atmosfera umidificada com 5% de CO₂. As células foram cultivadas em frascos de cultura de 75 cm² e foram estabelecidas subculturas a cada 3 a 4 dias, de modo a não permitir que as células excedessem a 90% de confluência.

15 Células de HCT116 foram colhidas para ensaios de proliferação por tripnização (0,05% de tripsina / EDTA 0,53 mM, lavadas duas vezes em meio de cultura, novamente suspensas em volume de meio apropriado, e então contadas usando um hematocitômetro. As células foram
20 semeadas em reservatórios de placas de 96 reservatórios de fundo plano, em uma densidade de 5.000 células/ reservatório em 100 µl. As células foram deixadas para a ligação por de 1,5 a 2 horas, a 37°C.

Os compostos foram diluídos a partir de soluções de material 10mM, em DMSO. Diluições de 3 vezes seriais foram executadas em meio contendo 0,6% de DMSO em reservatórios (em triplicata) de placas de fundo em U de 96 reservatórios, a partir de uma solução de 60 µ M. Após as
25 diluições serem completadas, 100 µl de cada diluição de composto (em triplicata) foi transferida a reservatórios em triplicata designados da placa de 96 reservatórios contendo as células em 100 µl de meio. Concentrações finais de dose- resposta para os compostos nas placas de ensaio estavam na faixa de 0,12 a 30 µM. Reservatórios de controle (células sem tratamento) receberam

100 µl de 0,6 % de DMSO em meio de cultura. Reservatórios contendo meio sem células serviram como reservatórios de base. As células foram cultivadas com os compostos durante 48 e 72 horas a 37° em um incubador de CO₂ umidificado.

- 5 A proliferação celular foi avaliada através da medição da fluorescência, após a adição do indicador de redox fluorogênico, Alamar Blue™ (BioSource International). Dez µl de Alamar Blue™ foram adicionados a cada reservatório da(s) placa(s) de 96 reservatórios, 3 a 4 horas antes do final do período de incubação. As placas de ensaio foram lidas em
- 10 uma leitora de placa de fluorescência (excitação, 530 nM), emissão 620 nM). Os valores G₁₅₀ (concentrações nas quais o crescimento das células de tumor foi inibido em 50%) para os compostos foi determinado pela representação gráfica da fluorescência de controle percentual contra o logaritmo da concentração de composto. Os compostos da presente invenção inibiram o
- 15 crescimento das células de tumor.

Exemplos de Composição Farmacêutica

As seguintes são formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da Fórmula (I):

Formulação do Comprimido

- 20 Os ingredientes que se seguem são intimamente misturados e prensados em comprimidos avaliados individualmente:

Ingrediente	Quantidade por comprimido, mg
Composto da invenção	400
Amido de milho	50
25 Croscarmelose sódica	25
Lactose	120
Estearato de magnésio	5

Formulação da Cápsula

Os ingredientes que se seguem são intimamente misturados e

carregados em uma cápsula de gelatina de invólucro duro:

	Ingrediente	Quantidade por cápsula, mg
	Composto desta invenção	200
	Lactose, secada por pulverização	148
5	Estearato de magnésio	2

Formulação da Suspensão

Os ingredientes que se seguem foram misturados para formar uma suspensão para a administração oral:

	Ingrediente	Quantidade
10	Composto desta invenção	1,0 g
	Ácido Fumárico	0,5 g
	Cloreto de sódio	2,0 g
	Metil parabeno	0,15 g
	Propil parabeno	0,05 g
15	Açúcar granulado	25, 5 g
	Sorbitol (solução a 70%)	12,85 g
	Veegum K (Vanerbilt Co.)	1,0 g
	Aromatizante	0,035 g
	Colorantes	0,5 mg
20	Água destilada	q.s. até 100 ml

Formulação Injetável

Os ingredientes que se seguem foram misturados para formar uma formulação injetável:

	Ingrediente	Quantidade
25	Composto desta invenção	1,2 g
	Solução de tampão de lactato 0,1 M	10,0 ml
	HCl (1N) ou NaOH (1 N)	q.s. até pH adequado
	Solução salina (opcional)	q.s. até osmolaridade adequada
	Água (destilada, estéril)	q.s até 20 ml

O composto (1,2 g) é combinado com tampão de lactato 0, 1 M (10 ml) e suavemente misturado. O tratamento sônico pode ser aplicado, se necessário, durante vários minutos para que seja alcançada uma solução. A quantidade apropriada de ácido ou base é adicionada q.s. até o pH adequado (pH preferido 4). Uma quantidade de água suficiente é então adicionada q.s. até 20 ml.

Formulação de Supositório

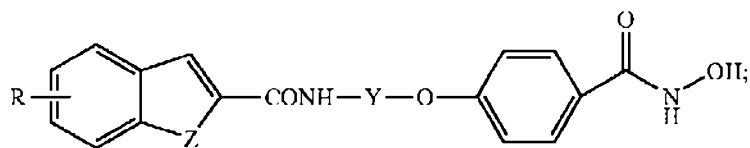
Um supositório de peso total de 2, 5 g é preparado através da mistura do composto da invenção com Witepsol™ H-15 (triglicerídeos de ácido graxo vegetal adequado: Riches- Nelson, Inc. Nova York), e possui a seguinte composição:

Composto da invenção	500 mg
Witepsol™ H-15	equilíbrio

A invenção precedente foi descrita em algum detalhe a título ilustrativo e exemplar, visando a propósitos de clareza e compreensão. Será óbvio para aquele versado na técnica que alterações e modificações podem ser praticadas dentro do escopo das reivindicações apenas. Portanto, deve ser entendido que a descrição acima tem a intenção de ser ilustrativa e não restritiva. O escopo da invenção deve, por exemplo ser determinado não com referência à descrição acima, mas antes, pelo contrário, deve ser determinado com referência às reivindicações apenas, junto com o escopo completo de equivalentes a que tais reivindicações estão intituladas. Todas as patentes, pedidos de patente e publicações citados neste pedido são incorporados a este, em sua totalidade, a título referencial, para todos os propósitos, na mesma extensão como se cada patente individual, pedido de patente ou publicação fosse assim individualmente denotado.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I):



em que Z é O, S ou NH;

Y é alquilenos contendo 1-6 átomos de carbono e é opcionalmente substituído com alquilsulfonila contendo 1-6 átomos de carbono ou alquilsulfonila contendo 1-6 átomos de carbono;

R é um ou dois substituintes opcionais independentemente selecionados dentre alquila contendo 1-6 átomos de carbono, halo, haloalquila contendo 1-6 átomos de carbono, alcóxi contendo 1-6 átomos de carbono, alcoialquila contendo 1-6 átomos de carbono, hidróxi-alcóxi contendo 1-6 átomos de carbono, hidroxialcoialquila contendo 1-6 átomos de carbono, alcoialquiloxi contendo 1-6 átomos de carbono, alcoialquiloalquila contendo 1-6 átomos de carbono, aminoalquila contendo 1-6 átomos de carbono, aminoalcóxi contendo 1-6 átomos de carbono, halo alcóxi contendo 1-6 átomos de carbono, halo alcoialquila contendo 1-6 átomos de carbono, fenila opcionalmente substituído, fenóxi opcionalmente substituído, fenilalquilóxi opcionalmente substituído contendo 7-12 átomos de carbono, fenilaquil opcionalmente substituído contendo 7-12 átomos de carbono, feniloxialquil opcionalmente substituído contendo 7-12 átomos de carbono, heteroarila opcionalmente substituído contendo 5-10 átomos do anel em que um ou mais átomos do anel são um heteroatomo selecionados de N, O ou S e os átomos remanescentes do anel são carbono, heteroaralquilóxi opcionalmente substituído contendo 5-10 átomos do anel, heteroariloxialquila opcionalmente substituído em que o heteroaril contém 5-10 átomos do anel em que um ou mais átomos do anel são um heteroatomo selecionado de N, O ou S e os átomos remanescentes do anel são carbono e a alquila contém 1-6 átomos de carbono, heterocicloalquilaquila

opcionalmente substituído em que a heterocicloalquila contém 3-8 átomos do anel em que um ou dois átomos do anel são heteroátomos selecionados de N, O ou $S(O)_n$ em que n é um inteiro de 0 a 2, os átomos remanescentes do anel sendo C e a alquila contém 1-6 átomos de carbono, heterocicloalquilóxi opcionalmente substituído contendo 3-8 átomos do anel, heterocicloalquilaalquilóxi opcionalmente substituído em que o heterocicloalquila contém 3-8 átomos do anel e a alquila contém 1-6 átomos de carbono, -alquilenos- $S(O)_nR^a$ (onde o alquilenos contém 1-6 átomos de carbono, n é 0 a 2 e R^a é hidroxialquila contendo 1-6 átomos de carbono ou fenila opcionalmente substituído), -alquilenos- NR^e -alquilenos- $CONR^cR^d$ (onde cada alquilenos contém 1-6 átomos de carbono, R^c é hidroxila e R^d e R^e são independentemente hidrogênio ou alquila contendo 1-6 átomos de carbono) ou carboxialquilaminoalquila contendo 2-7 átomos de carbono

em que o fenil opcionalmente substituído é um anel de fenil opcionalmente substituído com um dois ou três substituintes independentemente selecionados de alquila, halo, alcóxi, alquiltio, haloalquila, haloalcóxi, heteroarila (que é opcionalmente substituído com um dois substituintes independentemente selecionados de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, carboxi, amina, alquilamino, ou dialquilamino) heterocicloalquila (que é opcionalmente substituída com um dois substituintes independentemente selecionados de alquil, halo, hidróxi, alcoxi, carboxi, amina, alquilamino, ou dialquilamino), amina, alquilamino, dialquilamino, hidroxil, ciano, nitro, metilenodióxi, aminocarbonil, acilamino, hidroxialquil, alcóxicarbonil, aminoalquila ou carboxi ou opcionalmente substituído com cinco átomos de flúor;

fenóxi opcionalmente substituído significa um radical -OR, em que R é fenila opcionalmente substituído;

fenilalquila opcionalmente substituído é um radical - (alquilenos)-R, em que R é fenila opcionalmente substituído;

fenilalquilóxi opcionalmente substituído é um radical -OR, em que R é fenilalquila opcionalmente substituído;

fenoxialquila opcionalmente substituído é um radical - (alquilenos)-OR, em

que R é fenila opcionalmente substituído;

heteroarila opcionalmente substituído é um radical aromático monocíclico ou bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos no anel, em que um ou mais, preferivelmente um, dois ou três, átomos no anel são heteroátomos selecionados a partir de N, O, ou S, e os átomos do anel remanescentes são carbono, que é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi, ciano, nitro, aminocarbonila, hidroxialquila, alcóxicarbonila, aminoalquila, fenila opcionalmente substituído, fenóxi opcionalmente substituído, carbóxi, ou heteroarila, que é opcionalmente substituído com alquila, halo, hidróxi, alcóxi, carbóxi, amino, alquilamino, ou dialquilamino, heterocicloalquila opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino ou dialquilamino, heterocicloalquila opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino ou dialquilamino, ou heteroarilamino opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino ou dialquilamino;

heteroaralquilóxi opcionalmente substituído é um radical -OR, em que R é um anel heteroaralquila opcionalmente substituído;

heteroariloxialquila opcionalmente substituído é um radical -(alquileno)-OR, em que R é um anel heteroarila opcionalmente substituído;

heteroaralquila opcionalmente substituído é um radical -(alquileno)-R, em que R é um anel heteroarila opcionalmente substituído;

heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído é um radical -(alquileno)-R, em que R é um anel heterocicloalquila opcionalmente substituído;

heterocicloalquila opcionalmente substituído é um grupo cíclico monovalente saturado ou insaturado de 3 a 8 átomos no anel, no qual um ou dois átomos no anel são heteroátomos selecionados a partir de N, O, ou S(O)_m, em que n é um inteiro de 0 a 2, os átomos remanescentes no anel sendo C;

heterocicloalquilalquilóxi opcionalmente substituído é um radical –OR em que R é um anel heterocicloalquilalquila opcionalmente substituído;

heterocicloalquiloxialquila opcionalmente substituído é um radical - (alquilen)-OR, em que R é heterocicloalquila opcionalmente substituído ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é O.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é NH.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é S.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y é –CH₂CH₂–.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o composto compreende um substituinte R.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto compreende um substituinte R.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto compreende um substituinte R.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir do grupo que consiste de:

N-hidróxi-4-[2S-(benzotiofen-2-ilcarbonilamino) butóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(benxotiofen-2-ilcarbonilamino)-propóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2R-(benzotiofen-2-ilcarboilamino)- propóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(benzofuran-2-ilcarbonilamino) butóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(benzotiofen-2-ilcarbonilamino)-1 R-metiletóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(benzotiofen-2-ilcarbonilamino)-1 S-metiletóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(benzofuran-2-ilcarbonilamino) –1 R-metiletóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(6-metoxibenzotiofen-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-metilbenzotiofen-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(3-clorobenzotiofen-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(5-metilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(6-metilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(4-trifluorometilbenzotiofen-2-ilcarbonilamino) etóxi]-
 benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(5-fluorobenzotiofen-2-ilcarbonilamino)etóxi]-benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(5-metoxibenzotiofen-2-ilcarboilamino) etóxi]-benzamida; N-
 hidróxi-4-[2-(5-clorobenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(7-metoxibenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(5-metoxibenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;
 N-hidróxi-4-{2}[5-(2-metoxietóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[5-(2-morfolin-4-iletóxi) benzofuran-2-ilcarbonilamino]
 etóxi}-benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[5-(piridin-3-ilmetóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-
 benzamida;
 N- hidróxi-4-[2-(3-metilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(3-metilbenzotiofen-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[5-(2-hidroxietóxi) benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[5-(2-N,N-dimetilaminoetóxi) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-
 etóxi}-benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[6- (2-metoxietóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[6-(2-morfolin-4-iletóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-
 benzamida;
 N-hidróxi-4- {2-[6-(piridin-3-ilmetóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}
 benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(3-etilbenzofuran-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(5-fluoroindol-2-ilcarbonilamino) etóxi] benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-metoxiindol-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;
 N-hidróxi-4-{2}[3-(fenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}
 benzamida;
 N-hidróxi-4-[2-(5,6-dimetoxiindol-2-ilcarbonilamino) etóxi]-benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[3-(morfolin-4-ilmetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil) benzofuran-2-
 ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[3-(i-propoximetil) benzofuran-2-
 ilcarbonilamino]etóxi}benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[7-(fenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[7-(metoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[7-(morfolin-4-ilmetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[7-(N,N-dimetilaminometil)benzofuran-2-
 ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;
 N-hidróxi-4-{3-[5-(metil)benzotiofen-2-ilcarbonilamino] propóxi}-
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{3-[6-(metóxi)benzotiofen-2-ilcarbonilamino]propóxi}-
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{3-[7-(metoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]
 propóxi}benzamida;
 N-hidróxi-4-{3-[7-fenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]propóxi}-
 benzamida;
 N-hidróxi-4-{2-[5-(2-metoxietóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-1 R-metil-
 etóxi} benzamida.
 N-hidróxi-4-(2R-benzofuran-2-ilcarbonilamino-3-metiltiopropóxi)
 benzamida;

N-hidróxi-4-(2R-benzofuran-2-ilcarbonilamino-3-metilsufonilpropóxi) benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(2-feniletil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(N-metil-N-benzilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(N-metil-N-2-feniletilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(3-hidroxipropiltiometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(3-hidroxipropilsulfinilmetil)benzofuran-2-ilcarboilamino]-etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(3-hidroxipropilsulfonilmetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(N-metil-N-2-indol-3-iletilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(2-(3-trifluorometilfenil) etil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(2-(3-trifluorometoxifenil) etil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(N-hidroxiaminocarbonilmetilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(2-carboxietilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}benzamida; e

N-hidróxi-4-[2-(benzofuran-2-ilcarbonilamino)-1 RS-fenoximetiletóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(3-hidroxipropoximetil)benzofuran-2-

ilcarbonilamino]etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(2-fluorofenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(3-fluorofenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(4-fluorofenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(2-metoxietiloximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(piridin-4-iloximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(2,4,6-trifluorofenoximetil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(2-oxopiridin-1-ilmetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(4-imidazol-1-ilfenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(4-[1.2.4]-triazin-1-ilfenoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(pirrolidin-1-metil)benzofuran-2-ilcarbonilamino] etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(piperidin-1-metil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(4-trifluorometilpiperidin-1-metil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(4-metilpiperazin-1-metil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(3,3,3-trifluoropropiloximetil)benzofuran-2-

ilcarbonilamino]-etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-metilbenzofuran-2-ilcarbonilamino)-etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(4-fluorofeniltiometil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(4-fluorofenilsulfonilmetil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(4-fluorofenilsulfonilmetil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]-etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[3-(2,2,2,-trifluoroetoximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]butóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-hidroxibenzofuran-2-ilcarbonilamino)etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2S-(5-clorobenzofuran-2-ilcarbonilamino)butóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(5-clorobenzofuran-2-ilcarbonilamino)-1 R-metiletóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-piridin-3-ilmetiloximetilbenzofuran-2-ilcarbonilamino)-etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-metoxibenzofuran-2-ilcarbonilamino)etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[4-(2-metoxietilóxi)benzofuran-2-ilcarboilamino) etóxi]-benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-piridin-3-ilmetiloxibenzofuran-2-ilcarbonilamino)-etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-[2-(4-metoxiindol-2-ilcarbonilamino) etóxi]benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[3-(2-metoxietiloximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-butóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(2-metoxietiloximetil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-1 R-metiletóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[3-(N,N-dietilaminometil) benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi} benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[5-(2-metoxietilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]butóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(tetraidropiran-4-ilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[5-(tetraidropiran-4-ilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]butóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-tetraidropiran-4-ilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-1 R-metil-etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(2,2,2-trifluoroetilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-1 R-metil-etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-(2-pirrolidin-1-iletílóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-[5-(2-pirrolidin-1-iletílóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]butóxi}-benzamida;

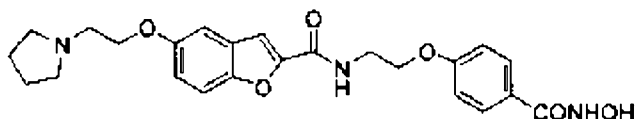
N-hidróxi-4-{2-[5-(2-pirrolidin-1-iletílóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]-1 R-metil-etóxi}benzamida;

N-hidróxi-4-{2-[5-piperidin-4-ilóxi)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etóxi}-benzamida;

N-hidróxi-4-{2S-(benzofuran-2-ilcarbonilamino)-4-metiltiobutóxi}benzamida; e

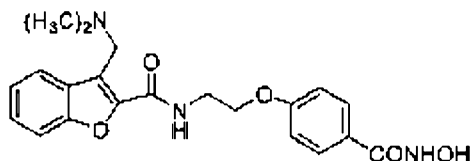
N-hidróxi-4-{2S-(benzofuran-2-ilcarbonilamino)-4-metilsulfonilbutóxi}benzamida

10. Composto caracterizado pelo fato de ter a estrutura:



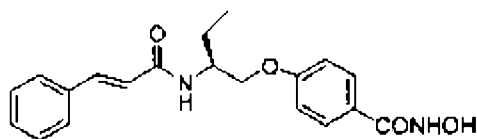
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto caracterizado pelo fato de ter a estrutura:



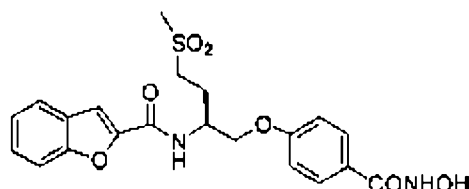
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto caracterizado pelo fato de ter a estrutura:



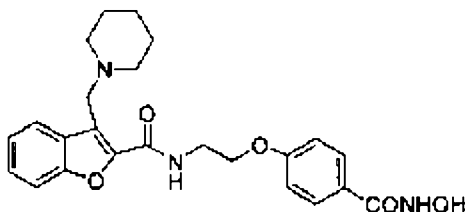
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto caracterizado pelo fato de ter a estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Composto caracterizado pelo fato de ter a estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

16. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto como definido na reivindicação 10, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

17. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto como definido na reivindicação 11, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

18. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto como definido na reivindicação 12, ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

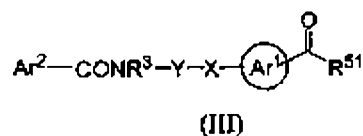
19. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar câncer em um animal, em que o câncer é mediado por HDAC.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o câncer é leucemia mielogênica aguda (AML) ou leucemia mielogênica (MML).

21. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de hepatite C em um animal.

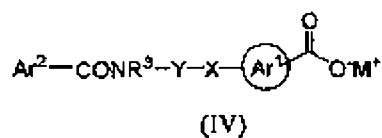
22. Processo para a preparação de um composto da fórmula (I), caracterizado pelo fato de compreender:

(i) reagir um composto da Fórmula (III):

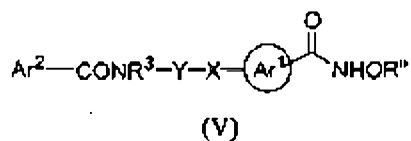


em que R^{51} é hidróxi, alcóxi, halo, ou um éster succinimido com uma hidroxilamina da fórmula $\text{NH}_2\text{OR}''$, em que R'' é hidrogênio, alquila, ou um grupo de proteção de oxigênio; ou

(ii) tratar um composto da fórmula (IV):



em que M^+ é um metal alcalino com um ácido; seguido pelo tratamento com $\text{NH}_2\text{OR}''$, em que R'' é hidrogênio, alquila, ou um grupo de proteção de oxigênio; para fornecer um composto da fórmula (V):



(iii) remover opcionalmente um grupo R'' no composto (V) para fornecer um composto da Fórmula (I), em que R¹ é hidrogênio;

(iv) formar opcionalmente um sal de adição de ácido do produto formado nos Etapas (i), (ii) ou (iii) acima;

(v) formar opcionalmente uma base livre do produto formado nos Etapas (i), (ii), (iii) ou (iv) acima; ou

(vi) modificar opcionalmente qualquer dos grupos X, Y, R¹, R², R³, Ar¹ e Ar² no produto formado nos Etapas (i), (ii), (iii), (iv) ou (v) acima.