



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

(21) **PI0615690-8 A2**

(22) Data de Depósito: 01/08/2006
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 235/04 2006.01
A61K 31/4184 2006.01
A61P 25/00 2006.01
A61P 29/00 2006.01
A61P 35/00 2006.01
C07D 235/06 2006.01
C07D 235/08 2006.01
C07D 235/10 2006.01
C07D 235/12 2006.01
C07D 235/16 2006.01
C07D 235/22 2006.01
C07D 401/04 2006.01
C07D 403/04 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS**

(30) Prioridade Unionista: 08/09/2005 US 60/714.827,
21/03/2006 US 60/783.819

(73) Titular(es): S*BIO Pte Ltd.

(72) Inventor(es): DIZHONG CHEN, ERIC T. SUN, HAISHAN
WANG, KEN CHI LIK LEE, NIEFANG YU, PEK LING LYE, WEIPING
DENG

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DANIEL SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT SG2006000217 de 01/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/030080 de 15/03/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS A presente invenção refere-se a compostos que são inibidores de histona desacetilase. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a compostos heterocíclicos e métodos para seu preparo. Estes compostos podem ser úteis como medicamentos para o tratamento de distúrbios proliferativos assim como outras doenças envolvendo, relativas a ou associadas com enzimas tendo atividades de histona desacetilase (HDAC)

Pe - 06/5690-8
Pat - 020080069336
Data - 08/05/2008

"COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS"

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos de hidoxamato que são inibidores de histona desacetilase (HDAC).

5 Mais particularmente, a presente invenção refere-se a compostos heterocíclicos e métodos para seu preparo. Estes compostos podem ser úteis como medicamentos para o tratamento de distúrbios proliferativos assim como outras doenças envolvendo, relativas a ou associadas com enzimas tendo atividade de histona desacetilase (HDAC).

Histórico da Invenção

A arquitetura da cromatina local é geralmente reconhecida como um importante fator na regulação de expressão genética. A arquitetura da cromatina, um complexo proteína-DNA, é fortemente influenciada por modificações pós-translacionais de histonas que são os componentes protéicos. A acetilação reversível de histonas é um componente chave na regulação de expressão genética por alterar a acessibilidade de fatores de transcrição ao DNA. Em geral, maiores níveis de acetilação de histona são associados com maior atividade transcricional, enquanto menores níveis de acetilação são associados com a repressão de expressão genética [Wadem P.A. Hum. Mol. Genet. 10, 693-698 (2001), De Ruijter A.J. M. et al, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. Em células normais, as histona desacetilases (HDACs) e a histona acetiltransferase juntas controlam o nível de acetilação de histonas para manter um equilíbrio. A inibição de HDACs resulta no acúmulo de histonas acetiladas, o que resulta em uma variedade de

respostas celulares dependentes do tipo de célula, assim como apoptose, necrose, diferenciação, sobrevivência celular, inibição de proliferação e citostase.

Os inibidores de HDAC têm sido estudados para seus
5 efeitos terapêuticos em células cancerosas. Por exemplo, ácido hidroxâmico suberoilanolida (SAHA) é um potente indutor de diferenciação e/ou apoptose em linhagens celulares murinas de eritroleucemia, bexiga, e mieloma [Richon V.M. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 93: 5705-5708 (1996), Richon V.M.
10 et al, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 95: 3003-3007 (1998)]. Tem sido demonstrado que o SAHA suprime o crescimento de células de câncer de próstata *in vitro* e *in vivo* [Butler L.M. et al, Cancer Res. 60, 5165-5170 (2000)]. Outros inibidores de HDAC que têm sido amplamente estudados para suas atividades
15 anti-câncer são tricostatina A (TSA) e trapoxina B [Yoshida M. et al, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), Kijima M. et al, J. Biol. Chem., 268, 22429 (1993)]. A tricostatina A é um inibidor reversível de HDAC de mamífero. A trapoxina B é um tetrapeptídeo cíclico, que é um inibidor irreversível
20 de HDAC de mamífero. Entretanto, devido à instabilidade *in vivo* destes compostos eles são menos desejáveis como fármacos anti-câncer. Recentemente, outros inibidores de HDAC de molécula pequena têm se tornado disponíveis para avaliação clínica [US 6,552,065]. Compostos inibidores de HDAC adicionais
25 têm sido relatados na literatura [Bouchain G. et al, J. Med. Chem., 46, 820-830 (2003)] e patentes [WO 03/066579A2]. A atividade *in vivo* de tais inibidores pode ser diretamente monitorada por sua capacidade de aumentar a quantidade de

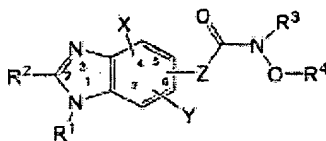
histonas acetiladas na amostra biológica. Tem sido relatado que os inibidores de HDAC interferem com processos neurodegenerativos, por exemplo, os inibidores de HDAC impedem neurodegeneração dependente de poliglutamina [Nature, 5 413(6857): 739-43, 18 October, 2001]. Além disso, tem sido conhecido também que os inibidores de HDAC inibem a produção de citocinas assim como TNF, IFN, IL-1 que são conhecidas por estarem implicadas em doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunológico. [J. Biol. Chem. 1990; 265(18): 10 10232-10237; Science, 1998; 281: 1001-1005; Dinarello CA. e Moldawer L.L. Proinflammatory e anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis, A primer for clinicians, 3ª Edição, Amgen Inc., 2002].

Contudo, há também uma necessidade de fornecer ainda inibidores de HDAC os quais esperaria-se terem propriedades farmacêuticas úteis e melhores no tratamento de doenças assim como câncer, doenças neurodegenerativas, distúrbios envolvendo angiogênese e distúrbios inflamatórias e/ou do sistema imunológico. Em vista de atender a esta necessidade, uma série de pequenas estruturas de fração orgânica 15 têm sido investigados incluindo uma série de sistemas heterocíclicos, especialmente bicíclico sistemas anelares heterocíclicos. Um sistema heterocíclico que tem sido investigado é o sistema anelar benzimidazol. Nós descobrimos recentemente que a seleção sensata dos substituintes no anel de 5 25 membros do sistema anelar benzimidazol leva à produção de uma família de compostos com melhores propriedades farmacocinéticas quando comparados com os compostos da técnica an-

terior. os compostos na família exibem estabilidade microsomal e por conseguinte demonstram melhores meias-vidas plasmáticas quando comparados aos compostos da técnica anterior. os compostos na família tipicamente fornecem uma maior
 5 duração de ação devido a maior exposição *in vivo* (ou seja, área sob a curva, AUC_{0-último}) por conseguinte rendendo melhores perfis de inibição de crescimento tumoral em modelos enxertados.

Resumo da Invenção

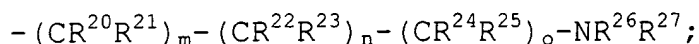
10 Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I):



Fórmula (I)

onde

R¹ é um grupo heteroarila opcionalmente substituído, um grupo heterocicloalquila opcionalmente substituído ou
 15 um grupo de fórmula:



R² é selecionado a partir do grupo consistindo em:
 H, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila,
 cicloalquenila, cicloalquilalquila, alcoxialquila,
 20 R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, R¹¹SO₂N(R¹²)R¹³-,
 R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³- e acila,
 cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R^3 é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila C_1-C_6 , e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

X e Y são os mesmos ou diferentes e são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em: H, halogênio, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquila, alquenila, alquini-
 5 nila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila, heteroarila, hidróxi, hidroxial-
 10 quila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxiarila, alcoxieteroarila, alquenilóxi, alquinilóxi, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, heterocicloalquilóxi, heterocicloalquenilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, arilalquilóxi, -
 amino, alquilamino, acilamino, aminoalquila, arilamina, sul-
 15 fonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, aminosulfonila, aminoalquila, alcoxialquila, -COOH -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ acila e -NR⁷R⁸, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo em:
 20 H, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

25 cada R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em: H, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilal-

quila, arilalquila, heteroarilalquila e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

5 cada R^6 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em: H, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila e acila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

10 cada R^7 e R^8 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em: H, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

15 cada R^{11} e R^{12} é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, alquenila, e alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

20 cada R^{13} é uma ligação ou é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em: alquila, alquenila, e alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

25 cada R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} e R^{25} é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em: H, halogênio, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heteroci-

cloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arilalque-
 nila, cicloalquileteroalquila, heterocicloalquileteroalquila,
 heteroarileteroalquila, arileteroalquila, hidróxi, hidroxial-
 quila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxiarila, alcoxieteroari-
 5 la, alquenilóxi, alquinilóxi, cicloalquilmcóxi, heterociclo-
 alquilóxi, arilóxi, arilalquilóxi, fenóxi, benzilóxi hetero-
 arilóxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquila, arila-
 mina, alcoxycarbonila, alquilaminocarbonila, sulfonila, al-
 quil sulfonila, aminosulfonila, arilsulfonila, arilsulfinila
 10 -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acila, cada um dos
 quais pode ser opcionalmente substituído; ou

R²⁰ e R²¹ quando tomados juntos podem formar um
 grupo de fórmula =O ou =S, e/ou

R²² e R²³ quando tomados juntos podem formar um
 15 grupo de fórmula =O ou =S, e/ou

R²⁴ e R²⁵ quando tomados juntos podem formar um
 grupo de fórmula =O ou =S;

cada R²⁶ e R²⁷ é independentemente selecionado a
 partir do grupo consistindo em: H, halogênio, alquila, al-
 20 quenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, heteroalqui-
 la, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, hete-
 rocicloalquenila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila,
 heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila,
 arilalquenila, cicloalquilheteroalquila, heterocicloalquile-
 25 teroalquila, heteroarileteroalquila, arileteroalquila, hi-
 dróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxiarila,
 alquenilóxi, alquinilóxi, cicloalquilmcóxi, heterocicloalqui-
 lóxi, arilóxi, arilalquilóxi, heteroarilóxi, amino, alquila-

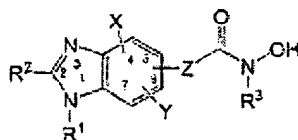
mino, aminoalquila, acilamino, arilamina, fenóxi, benzilóxi, COOH, alcoxicarbonila, alquilaminocarbonila, sulfonila, alquilsulfonila, alquilsulfinila, arilsulfonila, arilsulfinila, aminosulfonila, SR^5 e acila, cada um dos quais pode ser op-
 5 cionalmente substituído, ou R^{26} e R^{27} quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila opcionalmente substituído;

Z é selecionado a partir do grupo consistindo em -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, alquileno C3-C6, alquenileno C3-C6,
 10 alquinileno C3-C6, cicloalquila C3-C6, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquila C1-C4;

m, n e o são números inteiros independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3 e
 15 4;

ou um sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Em uma modalidade da invenção R^4 é H e os compostos são aqueles de fórmula (Ia):

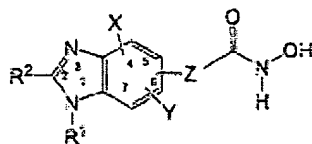


Fórmula (Ia)

20 Fórmula (Ia) ou um sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo

onde R^1 , R^2 , R^3 , X , Y e Z são como definido para os compostos de fórmula (I).

Em uma outra modalidade, R^3 e R^4 são H e os compostos são de fórmula (Ib):



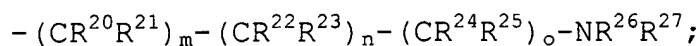
Fórmula Ib

ou um sal ou um pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo

5 onde R^1 , R^2 , X, Y e Z são como definido para os compostos de fórmula (I).

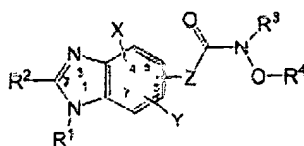
Como com qualquer grupo de compostos estruturalmente relacionados que possuam uma utilidade particular, certos grupos são preferidos para os compostos de fórmula
10 (I), (Ia) e (Ib) em sua aplicação de uso final.

Em uma modalidade, o grupo R^1 é um grupo de fórmula



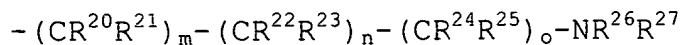
em que m, n e o são números inteiros independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2,
15 3 e 4.

Do mesmo modo, em uma modalidade os compostos da invenção são compostos de fórmula (Ic):



Fórmula (Ic)

onde R^1 é um grupo de fórmula



e $R^2, R^3, R^4, X, Y, 2, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, m, n$ e o são como definido para os compostos de fórmula
5 (I).

Como os valores de m, n e o são números inteiros variando de 0 a 4 a soma de $m+n+o$ é um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, e 12, Em uma modalidade a soma de $m+n+o$ é
10 um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, Em uma outra modalidade, a soma de $m+n+o$ é um número inteiro selecionado a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3 e 4, Em uma outra modalidade, a soma de $m+n+o$ é um número inteiro selecionado a partir do
15 grupo consistindo em 2 e 3.

Em uma modalidade específica, a soma de $m+n+o$ é 2, Quando isto ocorre R^1 é selecionado a partir do grupo consistindo em: $-(CR^{20}R^{21})_2-NR^{26}R^{27}$;

<EMI ID=8,1>

20 $-(CR^{20}R^{21})-(CR^{22}R^{23})-NR^{26}R^{27}$;

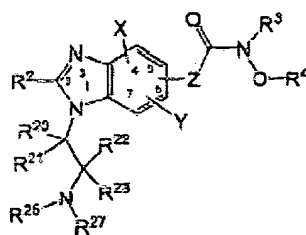
$-(CR^{20}R^{21})-(CR^{24}R^{25})-NR^{26}R^{27}$;

$-(CR^{22}R^{23})-(CR^{24}R^{25})-NR^{26}R^{27}$;

Em uma forma dessa modalidade R^1 é o grupo:

$-(CR^{20}R^{21})-(CR^{22}R^{23})-NR^{26}R^{27}$;

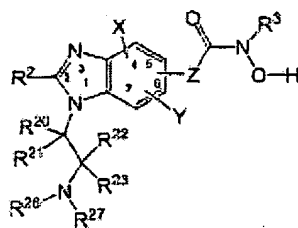
25 Isto fornece compostos de fórmula (II):



Fórmula (II)7

onde X, Y, Z, R², R³, R⁴, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁶ e R²⁷ são como definido na fórmula (I).

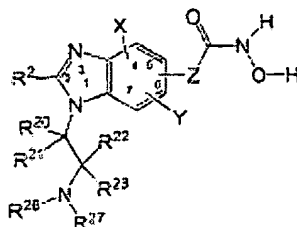
Em uma forma específica dessa modalidade R⁴ é H que fornece compostos de fórmula (IIa):



Fórmula (IIa)

5 onde X, Y, Z, R², R³, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁶ e R²⁷ são como definido na fórmula (I).

Em uma outra forma específica R³ é H levando a compostos de fórmula (IIb):

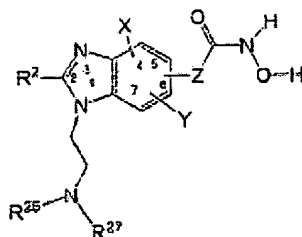


Fórmula (IIb)

onde X, Y, Z, R², R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁶ e R²⁷ são

como definido na fórmula (I).

Em uma forma ainda mais específica dessa modalidade de R^{20} , R^{21} , R^{22} e R^{23} são H fornecendo compostos de fórmula (IIc):



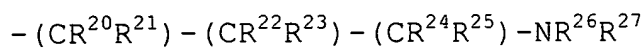
Fórmula (IIc)

5 onde X, Y, Z, R^2 , R^{26} e R^{27} são como definido na fórmula (I).

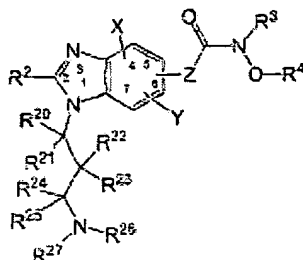
Em uma outra modalidade, a soma de $m+n+o$ é 3, Quando isto ocorre R^1 é selecionado a partir do grupo consistindo em:

- 10
- $(CR^{20}R^{21})_3-NR^{26}R^{27}$;
 - $(CR^{22}R^{23})_3-NR^{26}R^{27}$;
 - $(CR^{24}R^{25})_3-NR^{26}R^{27}$;
 - $(CR^{20}R^{21})_2-(CR^{22}R^{23})-NR^{26}R^{27}$;
 - $(CR^{20}R^{21})_2-(CR^{24}R^{25})-NR^{26}R^{27}$;
 - 15
 - $(CR^{20}R^{21})-(CR^{22}R^{23})-NR^{26}R^{27}$;
 - $(CR^{22}R^{23})_2-(CR^{24}R^{25})-NR^{26}R^{27}$;
 - $(CR^{20}R^{21})-(CR^{24}R^{25})-NR^{26}R^{27}$;
 - $(CR^{22}R^{23})-(CR^{24}R^{25})_2-NR^{26}R^{27}$;
 - $(CR^{20}R^{21})-(CR^{22}R^{23})-(CR^{24}R^{25})-NR^{26}R^{27}$;

20 Em uma forma dessa modalidade R^1 é um grupo de fórmula:



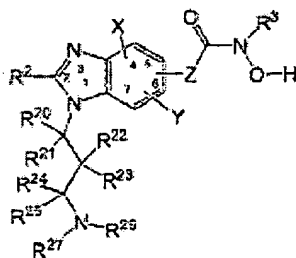
Isto fornece compostos de fórmula (III):



Fórmula (III)

onde X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} e R^{27} são como definido na fórmula (I).

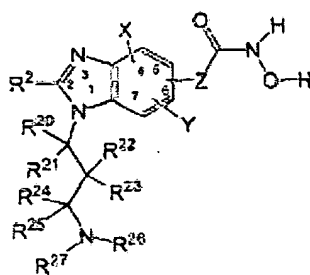
5 Em uma forma específica dessa modalidade R^4 é H que fornece compostos de fórmula (IIIa).



Fórmula (IIIa)

onde X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} e R^{27} são como definido na fórmula (I).

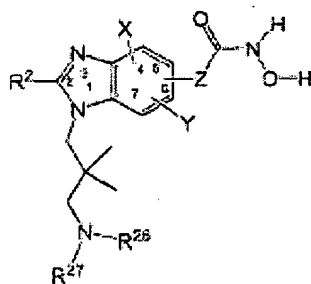
Em uma outra forma específica R^3 é H levando a
10 compostos de fórmula (IIIb):



Fórmula (IIb)

onde X, Y, Z, R², R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ e R²⁷ são como definido na fórmula (I).

Em uma forma ainda mais específica dessa modalidade de R²⁰, R²¹, R²⁴ e R²⁵ são H, e R²² e R²³ são metila para fornecer compostos de fórmula (IIIc).



Fórmula (IIIc)

onde X, Y, Z, R², R²⁶ e R²⁷ são como definido na fórmula (I).

Em cada uma das modalidades acima da invenção R²⁰ e R²¹ podem representar uma série de variáveis diferentes. Em uma modalidade R²⁰ e R²¹ são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, alquila, alquenila e alquinila. Em uma outra modalidade, R²⁰ e R²¹ são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H e alquila. Em ainda uma outra modalidade R²⁰ e R²¹ são indepen-

dentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, metila, etila, isopropila, propila, 2-etil-propila, 3,3-dimetil-propila, butila, isobutyla, 3,3-dimetil-butyla, 2-etil-butyla, pentila, 2-metila, pentila, pent-4-enila, hexila, heptila e octila. Em uma modalidade específica R^{20} e R^{21} são ambos H.

Em cada uma das modalidades acima da invenção R^{22} e R^{23} podem representar uma série de variáveis diferentes. Em uma modalidade R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, alquila, alquenila e alquinila. Em uma outra modalidade, R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H e alquila. Em ainda uma outra modalidade R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, metila, etila, isopropila, propila, 2-etil-propila, 3,3-dimetil-propila, butila, isobutyla, 3,3-dimetil-butyla, 2-etil-butyla, pentila, 2-metila, pentila, pent-4-enila, hexila, heptila e octila. Em uma outra modalidade, R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquila. Em uma modalidade a mais específica R^{22} e R^{23} são ambos metila.

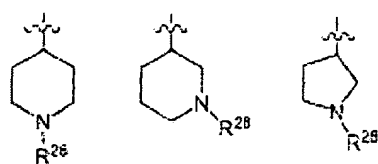
Em cada uma das modalidades acima da invenção R^{24} e R^{25} podem representar uma série de variáveis diferentes. Em uma modalidade R^{24} e R^{25} são preferivelmente independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, alquenila e alquinila. Em uma outra modalidade, R^{24} e R^{25} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H e alquila. Em ainda uma outra modalidade R^{24} e R^{25} são

independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, metila, etila, isopropila, propila, 2-etil-propila, 3,3-dimetil-propila, butila, isobutila, 3,3-dimetil-butila, 2-etil-butila, pentila, 2-metila, pentila, pent-4-enila, he-
 5 xila, heptila e octila. Em uma modalidade específica R^{24} e R^{25} são ambos H.

Em cada uma das modalidades acima há uma série de valores para R^{26} e R^{27} . Em uma modalidade R^{26} e R^{27} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em:
 10 H, alquila, alquenila, alquinila, alcoxialquila, e acila. Em uma outra modalidade, R^{26} e R^{27} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em: H, alquila e acila. Em uma outra modalidade, R^{26} e R^{27} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, metila, e-
 15 tila, isopropila, propila, 2-etil-propila, 3,3-dimetil-propila, butila, isobutila, 3,3-dimetil-butila, 2-etil-butila, pentila, 2-metila, pentila, pent-4-enila, hexila, heptila, octila, acetila e 2-metóxi-etila.

Em uma outra modalidade, R^1 é um grupo heterocicloalquila que pode ser opcionalmente substituído.
 20

Em uma forma dessa modalidade o grupo heterocicloalquila é selecionado a partir do grupo consistindo em:



onde R^{28} é selecionado a partir do grupo consistin-

do em H, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloal-
 quila, haloalquenila, heteroalquila, cicloalquila, cicloal-
 quenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila,
 heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila,
 5 arilalquila, heteroarilalquila, arilalquenila, cicloalquile-
 teroalquila, heterocicloalquileteroalquila, heteroariletero-
 alquila, arileteroalquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi,
 alcoxialquila, alcoxiarila, alquenilóxi, alquinilóxi, ciclo-
 alquilcóxi, heterocicloalquilóxi, arilóxi, arilalquilóxi,
 10 heteroarilóxi, amino, alquilamino, aminoalquila, acilamino,
 arilamina, fenóxi, benzilóxi, COOH, alcoxicarbonila, alqui-
 laminocarbonila, arilacila, sulfonila, alquilsulfonila, al-
 quilsulfinila, arilsulfonila, arilsulfinila, aminosulfonila,
 SR⁵ e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente subs-
 15 tituído.

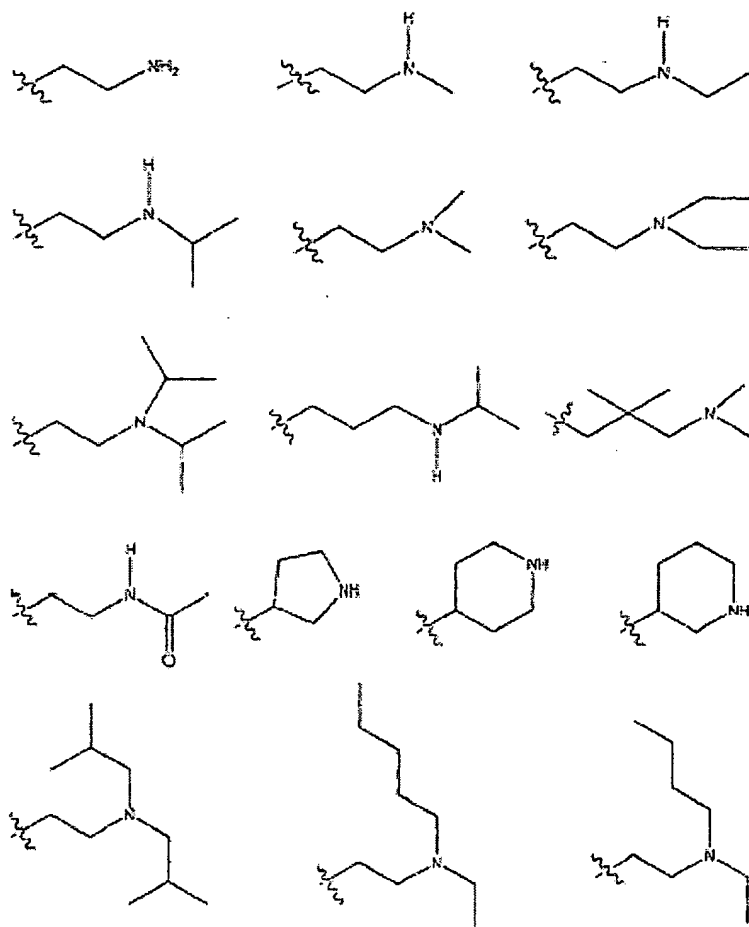
Em uma modalidade R²⁸ é selecionado a partir do
 grupo consistindo em H, alquila, alquenila, arilalquila e
 arilacil. Específicos valores de R²⁸ são H, metila; etila;
 propila; 2-metil-propila, 2-2-dimetil-propila; isopropila;
 20 3,3,3-triflúor-propila; butila; isobutila; 3,3-dimetil-
 butila; pentila; 2,4,4-trimetil-pentila; penten-4-ila, hexi-
 la; heptila, octila, nonila, 2-metóxi nonila, benzila, 2-
 fenil-etila, 2-fenil-acetila, 3-fenil-propila.

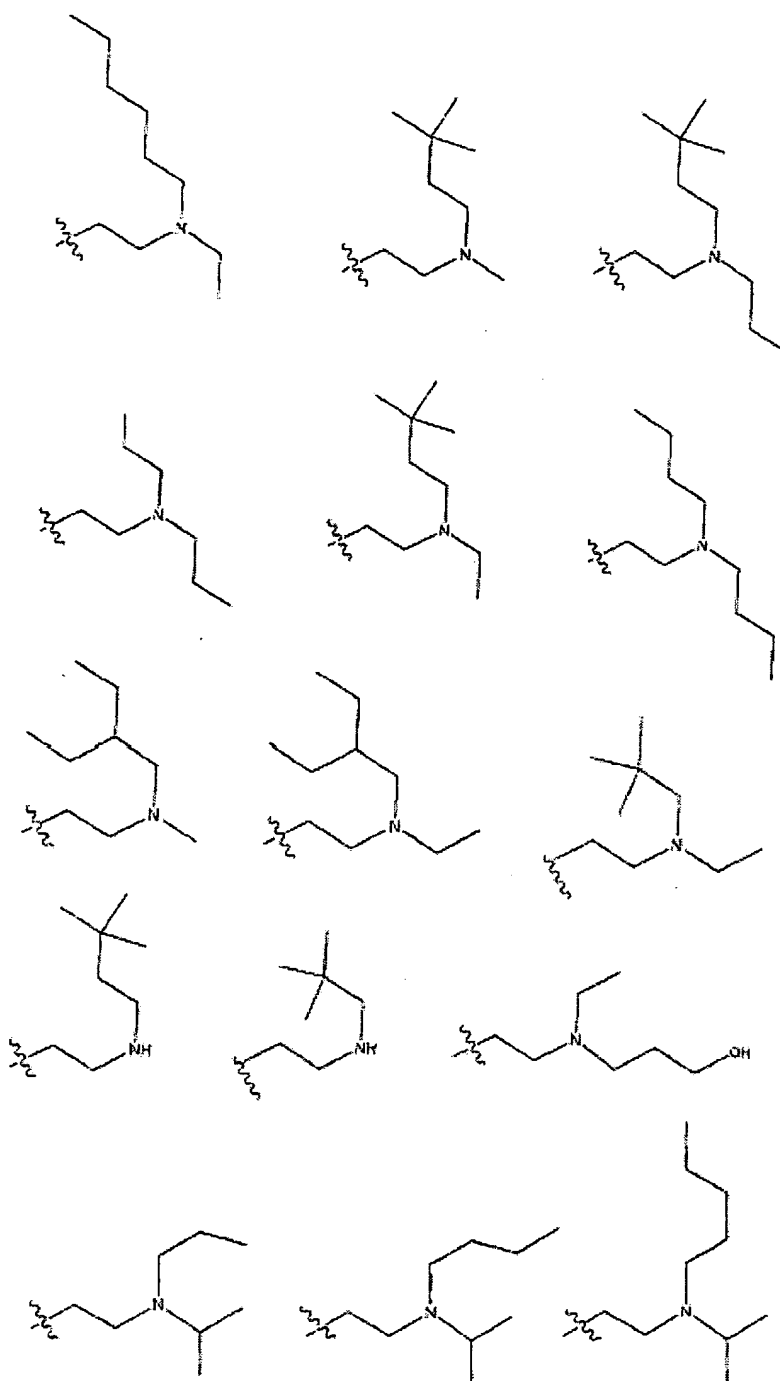
Em uma outra modalidade, o grupo heterocicloalqui-
 25 la é pirrolidila, tetraidrofurila, tetraidrotiofuranila, pi-
 peridila, piperazila, tetraidropiranila, morfilino, 1,3-
 diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, e 1,4-oxatiapano.
 Em uma modalidade específica R¹ é selecionado a partir do

grupo consistindo em piperidina-3-ila, piperidina-4-ila e pirollidina-3-ila. Em uma outra modalidade, R^1 é um grupo heteroarila.

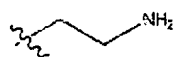
Em uma outra modalidade, R^1 é um grupo selecionado

5 a partir do grupo consistindo em:

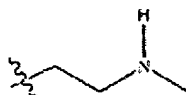




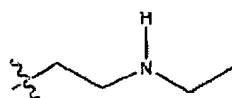
Em uma modalidade específica R^1 é um grupo de fórmula:



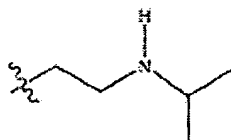
Em uma outra modalidade, específica R^1 é um grupo de fórmula:



Em uma outra modalidade, específica R^1 é um grupo de fórmula:



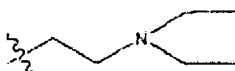
5 Em ainda uma outra modalidade específica R^1 é um grupo de fórmula:



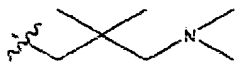
Em uma outra modalidade, específica R^1 é um grupo de fórmula:



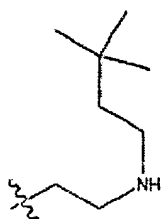
10 Em uma outra modalidade, específica R^1 é um grupo de fórmula:



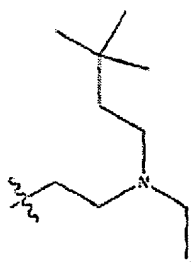
Em uma outra modalidade, específica R^1 é um grupo de fórmula:



Em uma outra modalidade, específica R^1 é um grupo de fórmula:



5 Em uma outra modalidade, específica R^1 é um grupo de fórmula:



Em uma modalidade R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, cicloalquila, heteroalquila, alquenila, alquinila, alcoxialquila e cicloalquilalquila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

10

Em uma forma dessa modalidade R^2 é alquila. Em uma modalidade, o alquila é uma alquila C_1 - C_{10} , Em uma outra forma dessa modalidade o alquila é um Grupo alquila C_1 - C_6 , Em

uma outra forma dessa modalidade R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo em: metila; etila; propila; 2-metil-propila, 2-2-dimetil-propila; isopropila; 3,3,3-triflúor-propila; butila; isobutila; 3,3- dimetil-butila; pentila;
 5 2,4,4-trimetil-pentila; hexila; heptila, octila, nonila, e 2-metóxi nonila.

Em uma forma dessa modalidade R^2 é alquenila. Em uma forma dessa modalidade a alquenila é uma alquenila C_1-C_{10} , Em uma outra forma dessa modalidade a alquenila é um grupo
 10 alquenila C_1-C_6 , Em uma outra forma dessa modalidade R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo em: etenila, prop-1-enila, prop-2-enila, mas-1-enila, mas-2-enila mas-3-enila, pent-1- enila, pent-2-enila, pent-3-enila, pent-4-enila, hex-1-enila, hex-2-enila, hex-3-enila, hex-4-enila e hex-5-
 15 enila.

Em uma outra modalidade, R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo em $R^{11}S(O)R^{13}-$, $R^{11}S(O)2R^{13}-$, $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13}-$, $R^{11}SO_2N(R^{12})R^{13}-$, $R^{11}N(R^{12})C(O)R^{13}-$, $R^{11}N(R^{12})SO_2R^{13}-$, e $R^{11}N(R^{12})C(O)N(R^{12})R^{13}-$. Em uma forma dessa modalidade R^2 é um grupo de
 20 fórmula $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13}-$. Em uma forma dessa modalidade R^{13} é um alquila C_1-C_6 , Em uma forma específica dessa modalidade R^{13} é metila ou etila. Em uma forma dessa modalidade R^{12} é H ou alquila C_1-C_6 , Um valor específico para R^{12} é H. Em uma forma dessa modalidade R^{11} é o grupo alquila C_1-C_6 , Valores
 25 específicos para R^{11} incluem t-butila e propila. Exemplos específicos de grupos desse tipo incluem: $(CH_3)_3CCH_2CONH(CH_2)_2-$; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)_2-$; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)-$ e $CH_3(CH_2)_2CONH(CH_2)-$.

Valores específicos de R^2 são selecionados a par-

tir do grupo consistindo em: H; metila; etoximetila; [Biciclo[2,2,1]2-ilmetil; Adamantan-2-ilmetil; 2-metanosulfaniletila; 2,2,2-triflúor-etila; propila; 2-2-dimetil-propila; isopropila; 3,3,3-triflúor-propila; butila; isobutila; 3,3-dimetil-butila; mas-3-enila; mas-3-inila; pentila; 2,4,4-trimetil-pentila; Biciclo[2,2,1]hept-5-en-2ila; hexila; hex-3-enila; octila; não-3-enila; não-6-enila; 2-metóxi-nonila, 2-fenil-ciclopropila; cicloexila; $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2-$; $(\text{CH}_3)_3\text{CCONHCH}_2)_2-$; $(\text{CH}_3)_3\text{CCONH}(\text{CH}_2)-$ e $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)-$.

10 Em uma modalidade X e Y pode ser o mesmo ou diferente e são selecionados a partir do grupo consistindo em H, halogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{CN}$ e NR^7R^8 .

Em uma modalidade X é H;

15 Em uma modalidade Y é H;

Em uma modalidade X e Y (se presente) estão na posição 4 e 7 do anel aromático.

Em uma modalidade R^3 é H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, ou acila. Em uma outra modalidade, R^3 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, Um valor específico para R^3 é H;

Em uma modalidade R^4 é H ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, Um valor específico para R^4 é H;

Em uma modalidade R^5 é alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, heteroalquila, ou acila. Um valor específico para R^5 é metila;

25 Em uma modalidade R^6 é alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, heteroalquila ou acila. Um valor específico para R^6 é alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$;

Em uma modalidade R^7 e R^8 são selecionados a partir do grupo consistindo em H, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquila $\text{C}_4\text{-C}_9$,

heterocicloalquila C₄-C₉, arila, heteroarila, arilalquila, e heteroarilalquila

Muitas se não todas das variáveis discutidas acima podem ser opcionalmente substituídas. Se a variável é opcionalmente substituída então Em uma modalidade, o substituinte opcional é selecionado a partir do grupo consistindo em: ha-
 5 logênio, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila, heteroarila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxiarila, alcoxieteroarila, alquenilóxi, alquinilóxi, cicloalquilóxi, cicloalqueni-
 10 lóxi, heterocicloalquilóxi, heterocicloalqueniilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, arilalquilóxi, -amino, alquilamino, acilamino, aminoalquila, arilamina, sulfonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, aminosulfonila, aminoalquila, alcoxialquila, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, -SH, -SR⁵, -OR⁶ e acila. Em uma outra modalidade, os substituintes opcionais são selecionados a partir do grupo consistindo em:
 20 halogênio, =O, =S, -CN, -NO₂, alquila, alquenila, heteroalquila, haloalquila, alquinila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alquilamino, aminoalquila, acilamino, fenóxi, alcoxialquila, benzilóxi, alquilsulfonila, arilsulfonila, aminosulfonila, -
 25 C(O)OR⁵, COOH, SH, e acila.

Em uma modalidade a fração Z está na posição 5 ou 6, Em uma modalidade específica a fração Z está na posição 5, Em uma modalidade a fração Z é um grupo de fórmula -CH=CH-.

Se a fração Z é um grupo desse tipo é preferivelmente na configuração "E".

Além de compostos de Fórmula (I), as modalidades divulgadas são também direcionadas a sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, e metabólitos farmaceuticamente ativos de tais compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis de tais metabólitos. Tais compostos, sais, pró-fármacos e metabólitos são algumas vezes coletivamente referidos aqui como "agentes inibidores de HDAC" ou "inibidores de HDAC".

A invenção também se refere a composições farmacêuticas incluindo um composto da invenção com um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em ainda um outro aspecto a presente invenção fornece um método de tratamento de um distúrbio causado por, associado com ou acompanhado por interrupções na proliferação celular e/ou angiogênese incluindo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I). As modalidades divulgadas também se referem a composições farmacêuticas cada uma compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente inibidor de HDAC das modalidades descritas com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável para o tratamento de males proliferativos celulares, por exemplo, a inibição de proliferação de células cancerosas malignas, células tumorais benignas ou outras células proliferativas.

Em uma modalidade, o método inclui a administração de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como descrito aqui.

Em uma modalidade, o distúrbio é selecionado a partir do grupo consistindo em, mas não são limitados a, câncer (por exemplo, câncer de mama, câncer de cólon, câncer de próstata, câncer pancreático, leucemias, linfomas, cânceres de ovário, neuroblastomas, melanoma, doenças inflamatórias/distúrbios do sistema imunológico, angiofibroma, doenças cardiovasculares (por exemplo, restenose, arteriosclerose), doenças fibróticas (por exemplo, fibrose hepática), diabetes, doenças auto-imunes, doenças neurodegenerativas crônicas e agudas como rompimentos de tecido nervoso, mal de Huntington e doenças infecciosas como infecções fúngicas, bacterianas e virais. Em uma outra modalidade, o distúrbio é um distúrbio proliferativo. Em uma modalidade, o distúrbio proliferativo é câncer. O câncer pode incluir tumores sólidos ou malignidades hematológicas.

A invenção também fornece agentes para o tratamento de um distúrbio causado por, associado com ou acompanhado por interrupções na proliferação celular e/ou angiogênese incluindo um composto de fórmula (I) como divulgado aqui. Em uma modalidade, o agente é um anti-câncer agente. Em uma outra modalidade, o agente é um agente anti-angiogênese.

Em uma modalidade, o agente contém um composto de fórmula (Ia) ou (Ib).

A invenção também se refere ao uso de compostos de fórmula (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio causado por, associado com ou acompanhado por interrupções na proliferação celular e/ou angiogênese. Em uma modalidade, o distúrbio é um distúrbio proliferativo.

Em uma modalidade específica o distúrbio é um câncer.

Os compostos da presente invenção surpreendentemente apresentam baixa toxicidade, junto com uma potente atividade anti-proliferativa.

5 Em ainda uma outra modalidade a invenção fornece um método de tratamento de um distúrbio, doença ou condição que pode ser tratado pela inibição de histona desacetilase incluindo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I).

10 Em uma modalidade, o método inclui a administração de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como descrito aqui.

 Em uma modalidade, o distúrbio é selecionado a partir do grupo consistindo em, mas não são limitados a, distúrbios proliferativos (por exemplo, câncer); doenças
15 neurodegenerativas incluindo mal de Huntington, doença de poliglutamina, mal de Parkinson, mal de Alzheimer, convulsões, degeneração estriatonigral, paralisia supranuclear progressiva, distonia de torção, torcicolo espasmódico e discinesia, tremor familiar, síndrome de Gilles de la Tou-
20 rette, doença difusa do corpo de Lewy, doença de Pick, hemorragia intracerebral esclerose lateral primária, atrofia muscular espinhal, esclerose lateral amiotrófica, polineuropatia intersticial hipertrófica, retinite pigmentosa, atrofia ótica hereditária, paraplegia espástica hereditária, a-
25 taxia progressiva e síndrome de Shy-Drager; doenças metabólicas incluindo diabetes tipo 2; doenças oculares degenerativas incluindo Glaucoma, degeneração macular relacionada com um idade, degeneração miópica macular, glaucoma neovas-

cular, queratite intersticial, retinopatia diabética, anomalia de Peter degeneração retinal, membrana epirretiniana; distrofia microcística de Cogan; distrofia de córnea; neovascularização da íris (Rubeose); neovascularização da córnea; retinopatia de prematuridade; edema macular; buraco macular; pucker macular; blefarite marginal, miopia, crescimento da conjuntiva não maligno; doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunológico incluindo artrite reumatóide (AR), osteoartrite, artrite juvenil crônica, doença de rejeição ao enxerto, psoríase, asma, espondiloartropatia, doença de Crohn, doença inflamatória do intestino, colite ulcerosa, hepatite alcoólica, Diabetes, síndrome de Sjogrens, esclerose múltipla, espondilite anquilosante, glomerulopatia membranosa, dor discogênica, lupus eritematoso sistêmico, dermatite alérgica de contato; Doença envolvendo angiogênese incluindo câncer, psoríase, artrite reumatóide; transtornos psicológicos incluindo transtorno bipolar, esquizofrenia, depressão e demência; doenças cardiovasculares incluindo falência cardíaca, restenose, hipertrofia cardíaca e arteriosclerose; doenças fibróticas incluindo fibrose hepática, fibrose pulmonar, fibrose cística e angiofibroma; doenças infecciosas incluindo infecções fúngicas, assim como Candida Albicans, infecções bacterianas, infecções virais, assim como Herpes Simplex, infecções por protozoários, assim como malária, infecções por Leishmania, infecções por Trypanosoma brucei, toxoplasmose e coccidiose, e distúrbios hematopoiéticos incluindo talassemia, anemia e anemia falciforme.

A invenção também fornece agentes para o tratamen-

to de um distúrbio, doença ou condição que pode ser tratado pela inibição de histona desacetilase incluindo um composto de fórmula (I) como divulgado aqui. Em uma modalidade, o agente é um agente anticancerígeno.

5 A invenção também se refere ao uso de compostos de fórmula (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio, doença ou condição que pode ser tratado pela inibição de histona desacetilase.

 A invenção também fornece um método de inibição da
10 proliferação celular incluindo a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula (I).

 Em ainda mais um outro aspecto a invenção fornece um método de tratamento de um distúrbio neurodegenerativo em um paciente incluindo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I). Em uma
15 modalidade, o método inclui a administração de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como descrito aqui. Em uma modalidade, o distúrbio neurodegenerativo é mal de Huntington.

 A invenção também fornece agentes para o tratamento de distúrbio neurodegenerativo incluindo um composto de
20 fórmula (I) como divulgado aqui. Em uma modalidade, o agente é preferivelmente um agente contra mal de Huntington.

 A invenção também se refere ao uso de compostos de fórmula (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio neurodegenerativo. Em uma modalidade, o
25 distúrbio neurodegenerativo é mal de Huntington.

 Em ainda mais um aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de doença inflamatória e/ou distúrbio

do sistema imunológico em um paciente incluindo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I). Em uma modalidade, o método inclui a administração de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) como
5 descrito aqui. Em uma modalidade uma doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunológico é artrite reumatóide. Em uma outra modalidade, uma doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunológico é lupus eritematoso sistêmico.

A invenção também fornece agentes para o tratamento de doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunológico incluindo um composto de fórmula (I) como divulgado
10 aqui.

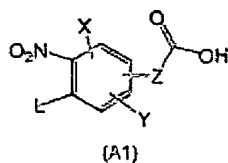
A invenção também fornece agentes para o tratamento de doença ocular mediada por inibição de HDAC incluindo
15 um composto de fórmula (I) como divulgado aqui. Em uma modalidade, a doença ocular é degeneração macular. Em uma outra modalidade, a doença ocular é glaucoma. Em uma outra modalidade, a doença ocular é degeneração retinal.

A invenção também se refere ao uso de compostos de
20 fórmula (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunológico. Em uma modalidade uma doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunológico é artrite reumatóide. Em uma outra modalidade, uma doença inflamatória e/ou distúrbio
25 do sistema imunológico é lupus eritematoso sistêmico.

A invenção também fornece métodos de preparação dos compostos da invenção. Em uma modalidade a invenção fornece um método de síntese de compostos de fórmula I como de-

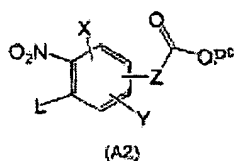
finido acima, o método incluindo:

(a) fornecer um composto de fórmula (A1):



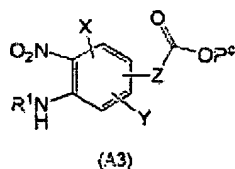
onde X, Y e Z são como definido acima e L é um grupo de saída;

5 (b) proteger o grupo carboxila para produzir um composto de fórmula (A2):



onde X, Y e Z são como definido acima L é um grupo de saída e P^c é um grupo protetor carboxila;

(c) deslocar o grupo de saída com uma amina de
10 fórmula R¹NH₂ para produzir um composto de fórmula (A3):



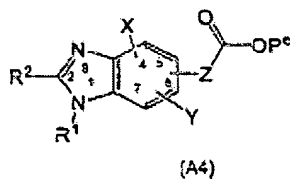
onde X, Y, Z são como definido acima, R¹ é como definido acima ou uma forma protegida do mesmo, e P^c é um grupo protetor carboxila;

(d) reagir opcionalmente o composto para ainda

funcionalizar R^1 ;

(e) reduzir o grupo nitro;

(f) reagir o produto reduzido com um composto de fórmula R^2CO_2H ou um composto de fórmula R^2CHO e ciclizar o
5 produto assim produzido para produzir um composto de fórmula (A4)

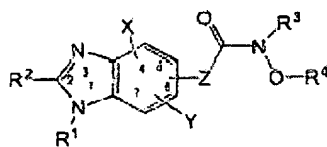


onde X, Y, Z são como definido acima, R^1 e R^2 são como definido acima ou formas protegidas do mesmo, e P^c é um grupo protetor carboxila;

10 (g) converter o composto a um composto de fórmula I;

onde (d) pode ser realizado após qualquer um de (c) (e) ou (f) e ainda onde (e) e (f) pode ser realizada sequencialmente ou simultaneamente.

15 Em ainda mais um aspecto, a invenção fornece um método de síntese de compostos de fórmula I como definido acima

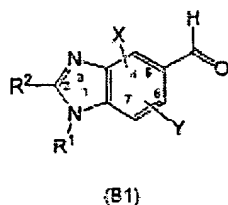


Fórmula I

onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y e Z são como definido a-

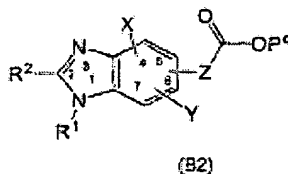
cima, o método incluindo:

(a) fornecer um aldeído de fórmula (B1)



onde R^1 , R^2 , X, e Y são como definido acima;

(b) submeter o aldeído a reação com um agente de
5 olefinação apropriadamente substituído para produzir um com-
posto de fórmula (B2)



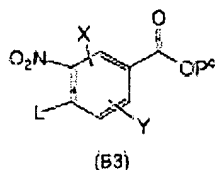
onde R^1 , R^2 , X, Y, e Z são como definido acima, e
 P^c é H ou um grupo protetor carboxila;

(c) converter o composto a um composto de fórmula

10 I.

Em uma modalidade desse método (a) inclui:

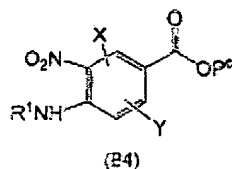
(a1) fornecer um composto de fórmula (B3):



onde X e Y são como definido acima, L é um grupo

de saída e P^c é um grupo protetor carboxila;

(a2) deslocar o grupo de saída com uma amina de fórmula R^1NH_2 para produzir um composto de fórmula (B4):

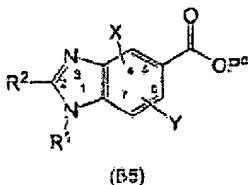


onde X, e Y são como definido acima, R^1 é como de-
 5 finido acima ou uma forma protegida do mesmo, e P^c é um grupo protetor carboxila

(a3) reagir opcionalmente o composto para ainda funcionalizar R^1

(a4) reduzir o grupo nitro;

10 (a5) reagir o produto reduzido com um composto de fórmula R^2CO_2H ou um composto de fórmula R^2CHO e ciclizar o produto assim produzido para produzir um composto de fórmula (B5):

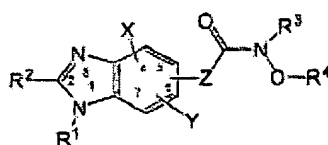


onde X, e Y são como definido acima, R^1 e R^2 são
 15 como definido acima ou formas protegidas do mesmo, e P^c é um grupo protetor carboxila

(a6) converter o composto de fórmula (B5) ao aldeído correspondente

onde (a3) pode ser realizado após qualquer um de (a2), (a4), (a5) ou (a6) e ainda onde (a4) e (a5) pode ser realizado seqüencialmente ou simultaneamente.

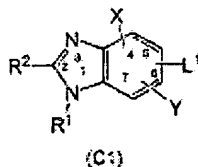
Em ainda mais um aspecto, a invenção fornece um
5 método de síntese de compostos de fórmula I como definido acima



Fórmula I

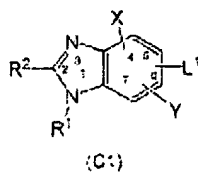
onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y e Z são como definido acima, o método incluindo:

(a) fornecer um composto de fórmula (C1)



10 onde X, e Y são como definido acima, R^1 e R^2 são como definido acima ou formas protegidas do mesmo, e L^1 é um grupo de saída

(b) converter o composto (C1) a um composto de fórmula (C2);



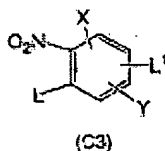
onde X, Y e Z são como definido acima, R^1 e R^2 são como definido acima ou formas protegidas do mesmo, e P^c é H ou um grupo protetor carboxila

(c) converter o composto a um composto de fórmula

5 I.

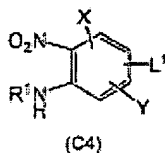
Em uma forma dessa modalidade (a) inclui:

(a1) fornecer um composto de fórmula (C3):



onde X e Y são como definido acima e L e L^1 são grupos de saída;

10 (a2) deslocar o grupo de saída (L) com uma amina de fórmula R^1NH_2 para produzir um composto de fórmula (C4):



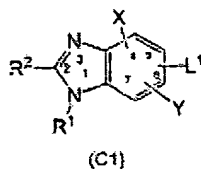
onde X e Y, são como definido acima, R^1 é como definido acima ou uma forma protegida do mesmo, e L^1 é um grupo de saída;

15 (a3) reagir opcionalmente o composto a ainda funcionalizar R^1 ;

(a4) reduzir o grupo nitro;

(a5) reagir o produto reduzido com um composto de fórmula R^2CO_2H ou um composto de fórmula R^2CHO e ciclar o

produto assim produzido para produzir um composto de fórmula (C1):



onde (a3) pode ser realizado após qualquer um de (a2), (a4) ou (a5) e ainda onde (a4) e (a5) pode ser realizado sequencialmente ou simultaneamente.

Descrição Detalhada da Invenção

Neste relatório descritivo uma série de termos são usados que são bem sabidos por um técnico habilitado. Contudo para fins de clareza uma série de termos será definida.

Como usado aqui, o termo não substituído significa que não há substituínte ou que os únicos substituintes são hidrogênio.

O termo "opcionalmente substituído" como usado ao longo do relatório descritivo denota que o grupo pode ou não ser ainda substituído ou fundido (de modo a formar um sistema policíclico condensado), com um ou mais grupos substituintes. Preferivelmente os grupos substituintes são um ou mais grupos independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquinila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarilal-

quila, arilalquila, cicloalquilalcenila, heterocicloalquilalcenila, arilalquenila, heteroarilalcenila, cicloalquileteroalquila, heterocicloalquileteroalquila, arileteroalquila, heteroarileteroalquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcóxi, alcoxialquila, alcoxícicloalquila, alcoxietercicloalquila, alcoxiarila, alcoxieteroarila, alcoxicarbonila, alquilamino-carbonila, alquenilóxi, alquinilóxi, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, heterocicloalquilóxi, heterocicloalquenilóxi, arilóxi, fenóxi, benzilóxi, heteroarilóxi, arilalquilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquilóxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquila, arilamina, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, aminosulfonila, sulfinila, alquilsulfinila, arilsulfinila, aminosulfinilaminoalquila, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, CONHR^5 , NHCOR^5 , NHCOOR^5 , NHCONHR^5 , $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^5$ $-\text{SH}$, $-\text{SR}^5$, $-\text{OR}^5$ e acila.

"Alquila" como um grupo ou parte de um grupo refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático linear ou ramificado, preferivelmente uma alquila $\text{C}_1\text{-C}_{14}$, mais preferivelmente alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, o mais preferivelmente $\text{C}_1\text{-C}_6$ a menos que observado de outro modo. Exemplos de substituintes alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ adequados lineares ou ramificados incluem metila, etila, n-propila, 2-propila, n-butila, sec-butila, t-butila, hexila, e similares. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Alquilamino" inclui tanto monoalquilamina e dialquilamino, a menos que especificado. "Monoalquilamino" significa um grupo $-\text{NH-Alquila}$, em que alquila é como definido

acima. "Dialquilamino" significa um grupo $-N(\text{alquil})_2$, em que cada alquila pode ser a mesmo ou diferente e são cada como definido aqui para alquila. O grupo alquila é preferivelmente um grupo alquila C_1-C_6 , O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Arlamina" inclui tanto mono-arilamina e di-arilamina a menos que especificado. Mono-arilamina significa um grupo de fórmula aril $NH-$, em que arila é como definido aqui, di-arilamina significa um grupo de fórmula $(\text{aril}_2)N-$ onde cada arila pode ser a mesma ou diferente e são cada como definido aqui para arila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Acila" significa um grupo alquil-CO- em que o grupo alquila é como descrito aqui. Exemplos de acila incluem acetila e benzoila. O grupo alquila é preferivelmente um grupo alquila C_1-C_6 , O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Alquenila" como um grupo ou parte de um grupo denota um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado preferivelmente tendo de 2 a 14 átomos de carbono, mais preferivelmente de 2 a 12 átomos de carbono, o mais preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono, na cadeia normal. O grupo pode conter diversas de ligações duplas na cadeia normal e a orientação sobre cada é independentemente E ou Z. Grupos alquenila exemplares incluem, mas são não limitados a, etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila e nonenila. O grupo pode ser um grupo terminal ou

um grupo em ponte.

"Alcóxi" refere-se a um grupo -O-alquila em que a alquila é definido aqui. Preferivelmente o alcóxi é um alcóxi C₁-C₆, Exemplos incluem, mas não são limitados a, metóxi e etóxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Alquenilóxi" refere-se a um grupo -O-alquenila em que a alquenila é como definido aqui. Grupos alquenilóxi preferidos são grupos alquenilóxi C₁-C₆, O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Alquinilóxi" refere-se a um grupo -O-alquinila em que alquinila é como definido aqui. Grupos alquinilóxi preferidos são grupos alquinilóxi C₁-C₆, O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Alcoxycarbonila" refere-se a um grupo -C(O)-O-alquila em que a alquila é como definido aqui. O grupo alquila é preferivelmente um grupo alquila C₁-C₆, Exemplos incluem, mas não são limitados a, metoxycarbonila e etoxycarbonila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Alquilsulfinila" significa um grupo -S(O)-alquila em que a alquila é como definido acima. O grupo alquila é preferivelmente um grupo alquila C₁-C₆, Grupos alquilsulfinila Exemplares incluem, mas não são limitados a, metilsulfinil e etilsulfinil. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Alquilsulfonila" refere-se a um grupo -S(O)₂-alquila em que a alquila é como definido acima. O grupo al-

quila é preferivelmente um grupo alquila C_1-C_6 , Exemplos incluem, mas não são limitados a, metilsulfonila e etilsulfonila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

5 "Alquinila" como um grupo ou parte de um grupo significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo uma ligação tripla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado preferivelmente tendo a partir de 2 a 14 átomos de carbono, mais preferivelmente de 2 a 12 átomos de carbono, mais
10 preferivelmente de 2 a 6 átomos de carbono na cadeia normal. Estruturas exemplares incluem, mas não são limitadas a, etinila e propinila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

 "Alquilaminocarbonila" refere-se a um grupo alquilamino-carbonila em que a alquilamina é como definido acima.
15 O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

 "Cicloalquila" refere-se a um carbociclo saturado ou parcialmente saturado, monocíclico ou fundido ou spiro policíclico, preferivelmente contendo a partir de 3 a 9 carbonos por anel, assim como ciclopropila, ciclobutila, ciclo-
20 pentila, cicloexila e similares, a menos que de outro modo especificado. Inclui sistemas monocíclicos assim como ciclopropila e cicloexila, sistemas bicíclicos assim como decalina, e sistemas policíclicos assim como adamantano. O grupo
25 pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

 "Cicloalquenila" significa um sistema anelar não-aromático monocíclico ou multicíclico contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e preferivelmente tendo a

partir de 5 a 10 átomos de carbono por anel. Anéis cicloalquênica monocíclicos exemplares incluem ciclopentenila, ciclohexenila ou cicloheptenila. O grupo cicloalquênica pode ser substituído por um ou mais grupos substituinte. O grupo pode
5 ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

A discussão acima de substituintes alquila e cicloalquila também se aplica às alquila porções de outras substituintes, assim como sem limitação, substituintes alcóxi, alquila aminas, alquil cetonas, arilalquila, heteroarilalquila, alquilsulfonila e alquil éster e similares.
10

"Cicloalquilalquila" significa um grupo cicloalquil-alquila em que a cicloalquila e frações alquila são como descrito anteriormente. Grupos monocicloalquilalquila exemplares incluem ciclopropilmetila, ciclopentilmetila, ciclohexilmetila e cicloheptilmetila. O grupo pode ser um grupo
15 terminal ou um grupo em ponte.

"Halogênio" representa cloro, flúor, bromo ou iodo.

"Heterocicloalquila" refere-se a um anel saturado ou parcialmente saturado monocíclico, bicíclico, ou policíclico contendo pelo menos um heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, enxofre, oxigênio, preferivelmente de 1 a 3 heteroátomos em pelo menos um anel. Cada anel é preferivelmente de 3 a 10 membros, mais preferivelmente 4 a 7 membros. Exemplos de substituintes heterocicloalquila adequados
20 incluem pirrolidila, tetraidrofurila, tetraidrotiofurana, piperidila, piperazila, tetraidropirana, morfina, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, e 1,4-oxatetrapano. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Heterocicloalquenila" refere-se a uma heterocicloalquila como descrito acima mas contendo pelo menos um ligação dupla. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

5 "Heterocicloalquilalquila" refere-se a um grupo heterocicloalquil-alquila em que as frações heterocicloalquila e alquila são como anteriormente descrito. Grupos heterocicloalquilalquila exemplares incluem (2-tetraidrofuril) etila, (2-tetraidrotiofuranil)metila. O grupo pode ser um
10 grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Heteroalquila" refere-se a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada preferivelmente tendo a partir de 2 a 14 átomos, mais preferivelmente 2 a 10 átomos na cadeia, um ou mais de que é um heteroátomo selecionado a partir de S, O, e N. Heteroalquilas exemplares incluem alquil éteres, alquil aminas secundárias e terciárias, sulfetos de alquila, e similares. O grupo pode ser um grupo terminal ou
15 um grupo em ponte.

"Arila" como um grupo ou parte de um grupo denota
20 (i) um carbociclo (anel estrutura tendo anel átomos que são todos carbono) monocíclico, ou fundido policíclico, aromático opcionalmente substituído preferivelmente tendo a partir de 5 a 12 átomos por anel. Exemplos de grupos arila incluem fenila, naftila, e similares; (ii) um fração carbocíclico
25 aromático bicíclico parcialmente saturado opcionalmente substituído em que um grupo fenila e cicloalquila C₅₋₇ ou cicloalquenila C₅₋₇ são fundido juntos para formar uma estrutura cíclica, assim como tetraidronaftila, indenila ou indani-

la. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Arilalquenila" significa um grupo aril-alquenil- em que a arila e a alquenila são como anteriormente descrito. Grupos arilalquenila exemplares incluem fenilalila. O grupo
5 pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Arilalquila" significa um grupo aril-alquil- em que as frações arila e alquila são como anteriormente descrito. Grupos arilalquila preferidos contêm uma fração alquila C_{1-5} . Grupos arilalquila exemplares incluem benzila,
10 fenotila e nafteleno metila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Arilacila" significa um aril-acil- grupo em que as frações arila e acila são como descrito anteriormente. Em geral a fração arila é ligada à porção alquila da fração acila, tipicamente ao terminal carbono da porção alquila da
15 fração acila. Grupos arilacila preferidos contêm uma fração alquila C_{1-5} na fração acila. Grupos arilacila exemplares incluem 2-fenil-acetila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

20 "Heteroarila" tanto só como parte de um grupo refere-se a grupos contendo um anel aromático (preferivelmente um anel aromático de 5 ou 6 membros) tendo um ou mais heteroátomos como átomos anelares no anel aromático com o remanescente dos átomos anelares sendo átomos de carbono. Heteroátomos adequados incluem nitrogênio, oxigênio e enxofre.
25 Exemplos de heteroarila incluem tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno,

fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol,
 5 isotiazol, fenotiazina, oxazol, isoxazol, furazano, fenoxazina, 2-,3- ou 4-piridila, 2-, 3-, 4-, 5-, ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, ou 5-isoquinolinila, 1-, 2-, ou 3-indolila, e 2-, ou 3-tienila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

10 "Heteroarilalquila" significa um grupo heteroarilalquila em que as frações heteroarila e alquila são como anteriormente descrito. Grupos preferidos heteroarilalquila contêm uma fração alquila menor. Grupos heteroarilalquila exemplares incluem piridilmetila. O grupo pode ser um grupo
 15 terminal ou um grupo em ponte.

"Alquila menor" como um grupo significa, a menos que de outro modo especificado, um grupo hidrocarboneto alifático que pode ser linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono na cadeia, mais preferivelmente de 1 a 4 carbonos assim como metila, etila, propila (n-propila ou isopropila) ou butila (n-butila, isobutila ou terc-butila). O
 20 grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

Na fórmula (I), assim como nas fórmulas (Ia) - (Ib) definindo sub-conjuntos de compostos na Fórmula (I), é
 25 demonstrado um sistema anelar benzimidazol. Neste sistema anelar, há posições substituíveis nas posições 4-,5-, 6-, e 7- do anel. Em cada uma das fórmulas (I), (Ia), e (Ib), há uma exigência para ligação de uma fração ácida em uma das

posições do anel. Esta fração ácida pode ser fornecida por, mas não é limitada a, grupos contendo, um ácido hidroxâmico ou sais derivados de tal ácido que quando hidrolisados forneceriam a fração ácida. Em algumas modalidades a fração á-
5 cida pode ser ligada ao anel posição através um alquilenos grupo assim como $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$, ou um grupo alquilenos assim como $-CH=CH-$. Posições preferidas para a ligação da fração ácida são as posições 5- e 6- do anel.

Entende-se que incluídas na família de compostos
10 de Fórmula (I) estão isoméricas formas incluindo diastereoisômeros, enantiômeros, tautômeros, e isômeros geométricos em "E" ou "Z" configuracional isômero ou uma mistura de E e Z isômeros. É também entendido que algumas formas isoméricas assim como diastereoisômeros, enantiômeros, e isômeros geo-
15 métricos podem ser separados por métodos físicos e/ou químicos e por aqueles versados na técnica.

Alguns dos compostos das modalidades divulgadas podem existir como estereoisômeros únicos, racematos, e/ou misturas de enantiômeros e /ou diastereoisômeros. Todos tais
20 estereoisômeros únicos, racematos e misturas dos mesmos são pretendidos estar no escopo da matéria descrita e reivindicada.

Adicionalmente, a Fórmula (I) pretende cobrir, onde aplicável, tanto formas solvatadas como não solvatadas
25 dos compostos. Assim, cada fórmula inclui compostos tendo a estrutura indicada, incluindo as formas hidratadas como as não-hidratadas.

Além de compostos de fórmula (I), os agentes ini-

bidores de HDAC de diversas modalidades incluem sais farmacologicamente aceitáveis, pró-fármacos, e metabólitos ativos de tais compostos, e sais farmacologicamente aceitáveis de tais metabólitos.

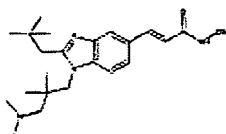
5 O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a sais que retêm a atividade biológica desejada dos compostos acima-identificados, e incluem farmacologicamente aceitável sais de adição ácida e sais de adição básica. Sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis adequados de
10 compostos de Fórmula (I) podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou a partir de um ácido orgânico. Exemplos de tais ácidos inorgânicos são ácido clorídrico, sulfúrico, e fosfórico. Ácidos orgânicos apropriados podem ser selecionados a partir de classes de ácidos orgânicos alifáticos,
15 cicloalifáticos, aromáticos, heterocíclico carboxílico e sulfônicos, exemplos dos quais são fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maléico, alquil sulfônico, aril-sulfônico. Sais farmacologicamente aceitáveis adequados de
20 adição básica de compostos de Fórmula (I) incluem sais metálicos produzidos a partir de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio, alumínio, e zinco, e sais orgânicos produzidos a partir de bases orgânicas assim como colina, dietanolamina, morfolina. Outros exemplos de sais orgânicos são: sais de
25 amônio, sais quaternário assim como sal de tetrametilamônio; sais de amina de adição ácida assim como sais com glicina e arginina. Informações adicionais sobre sais farmacologicamente aceitáveis podem ser encontradas em Remington's Pharma-

ceutical Sciences, 19^a Edição, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995, No caso de agentes que são sólidos, aqueles versados na técnica entendem que os compostos inventivos, agentes e sais podem existir em formas diferentes cristalinas ou polimórficas, todos os quais são pretendidos estar no escopo da presente invenção e fórmulas especificadas.

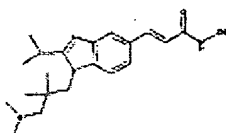
"Pró-fármaco" significa um composto que é conversível *in vivo* por meios metabólicos (por exemplo, por hidrólise, redução ou oxidação) a um composto de fórmula (I). Por exemplo um pró-fármaco éster de um composto de fórmula (I) contendo um grupo hidroxila pode ser conversível por hidrólise *in vivo* à molécula de origem. Ésteres adequados de compostos de fórmula (I) contendo um grupo hidroxila, são por exemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-di- β -hidroxinaftoatos, gestisatos, isotionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, benzenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, cicloexilsulfamatos e quinatos. Como um outro exemplo um pró-fármaco éster de um composto de fórmula (I) contendo um grupo carboxila pode ser conversível por hidrólise *in vivo* à molécula de origem. (Exemplos de éster pró-fármacos são aqueles descritos por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987).

Agentes inibidores de HDAC preferidos incluem aqueles tendo um valor IC₅₀ de 10 μ M ou menos.

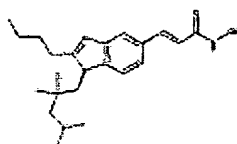
Compostos específicos da invenção incluem o seguinte:



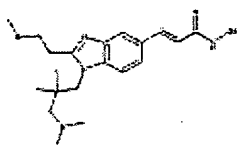
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



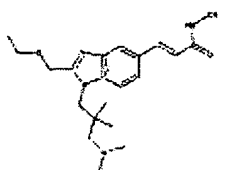
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



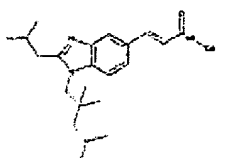
3-[2-butyl-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



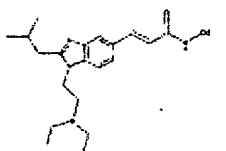
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



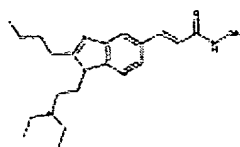
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



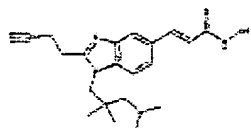
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



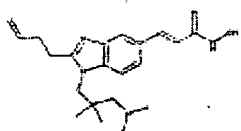
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



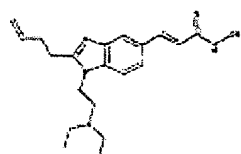
3-[2-Butil-1-(2-dietilamino-
etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-
hidróxi-acrilamida



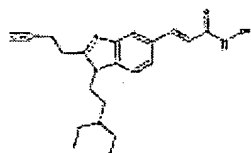
3-[2-but-3-inil-1-(3-
dimetilamino-2,2-dimetil-
propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida



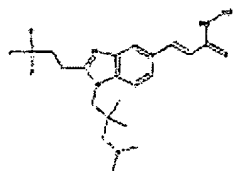
3-[2-but-3-enil-1-(3-
dimetilamino-2,2-dimetil-
propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida



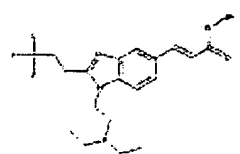
3-[2-but-3-enil-1-(2-
dietilamino-etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



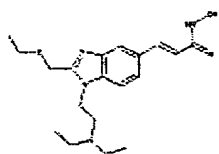
3-[2-but-3-inil-1-(2-
dietilamino-etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



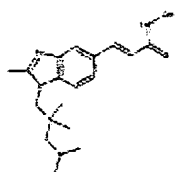
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-
dimetil-propil)-2-(3,3,3-
triflúor-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



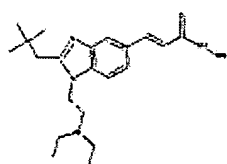
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-
(3,3,3-triflúor-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



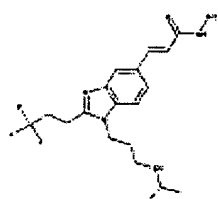
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-
etoximetil-1H-benzoimidazol-5-
il]-N-hidróxi-acrilamida



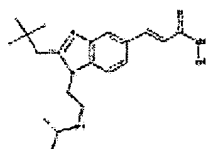
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-
dimetil-propil)-2-metil-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



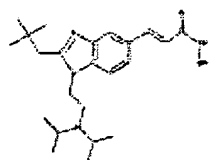
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-
(2,2-dimetil-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



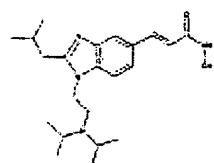
N-Hidróxi-3-[1-(3-
isopropilamino-propil)-2-
(3,3,3-triflúor-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-acrilamida



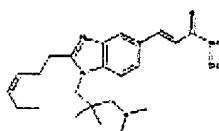
3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-
isopropilamino-etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



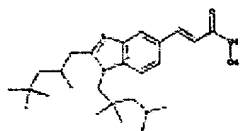
3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-
2-(2,2-dimetil-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



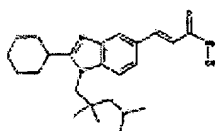
3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-
2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-
il]-N-hidróxi-acrilamida



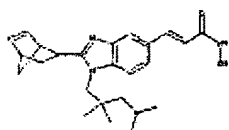
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-
dimetil-propil)-2-hex-3-enil-
1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



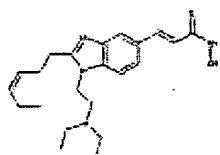
1H-benzoimidazol-5-il]-N-
hidróxi-acrilamida
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-
dimetil-propil)-2-(2,4,4-
trimetil-pentil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



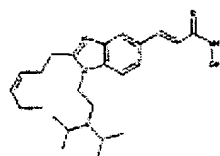
3-[2-Cicloexil-1-(3-
dimetilamino-2,2-dimetil-
propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida



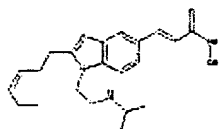
3-[2-Biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-
il-1-(3-dimetilamino-2,2-
dimetil-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



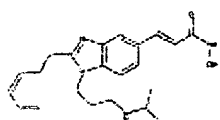
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-
hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-
il]-N-hidróxi-acrilamida



3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-
2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-
5-il]-N-hidróxi-acrilamida

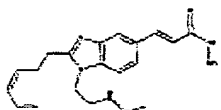


3-[2-Hex-3-enil-1-(2-
isopropilamino-etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida

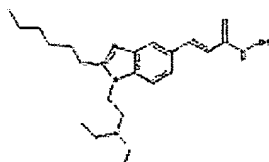


3-[2-Hex-3-enil-1-(3-
isopropilamino-propil)-1H-

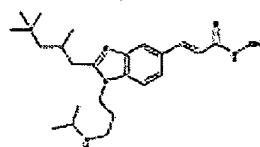
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



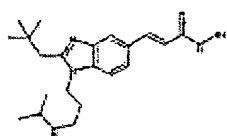
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hex-
3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida



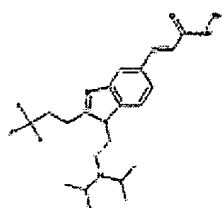
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-
hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-
hidróxi-acrilamida



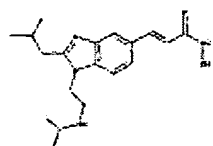
N-Hidróxi-3-[1-(3-
isopropilamino-propil)-2-
(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-acrilamida



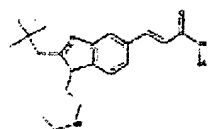
3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(3-
isopropilamino-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



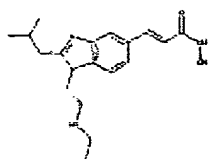
3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-
2-(3,3,3-triflúor-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



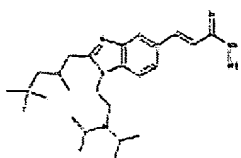
N-Hidróxi-3-[2-isobutil-1-(2-
isopropilamino-etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-acrilamida



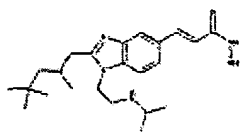
3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-
etilamino-etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



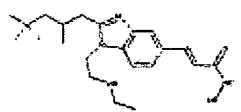
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



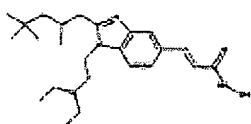
3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



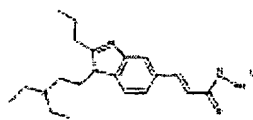
N-Hidróxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



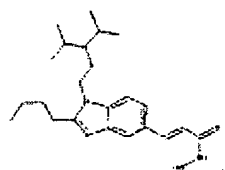
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



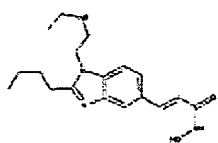
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



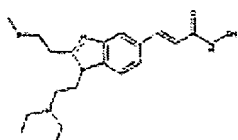
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



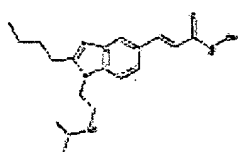
3-[2-butyl-1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



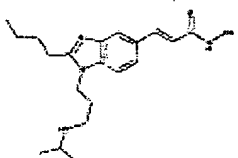
3-[2-butyl-1-(2-ethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



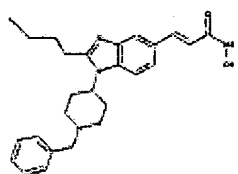
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



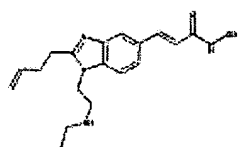
3-[2-butyl-1-(2-isopropilamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



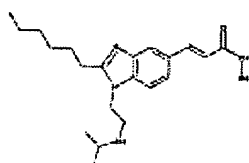
3-[2-butyl-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



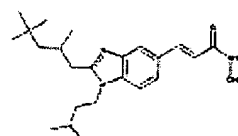
3-[1-(1-Benzil-piperidin-4-yl)-2-butyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



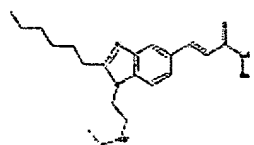
3-[2-but-3-enil-1-(2-etilamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



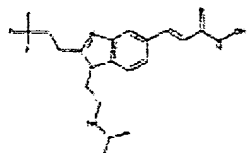
3-[2-Hexil-1-(2-isopropilamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



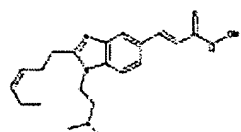
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



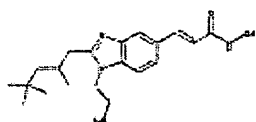
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



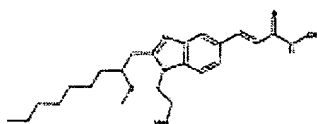
N-Hidróxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-triflúor-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



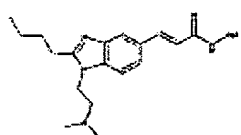
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



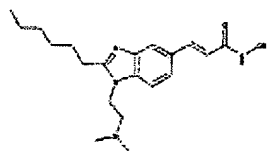
3-[1-(2-Amino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



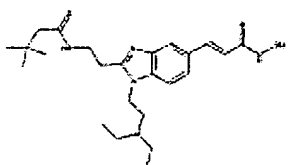
3-[1-(2-Amino-etil)-2-(2-metóxi-nonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



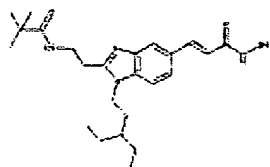
3-[2-butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



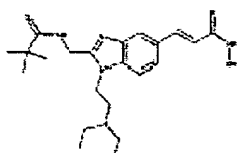
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



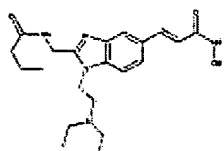
N-{2-[1-(2-Dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamóila-vinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-etil}-3,3-dimetil-butiramida



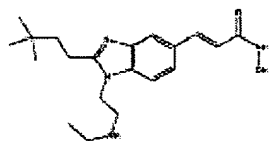
3-{1-(2-Dietilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-
N-hidróxi-acrilamida



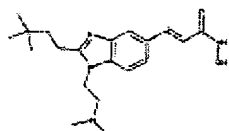
3-{1-(2-Dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metila]-1H-benzoimidazol-5-il}-
N-hidróxi-acrilamida



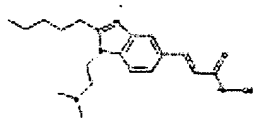
N-[1-(2-Dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoíla-vinil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-
butiramida



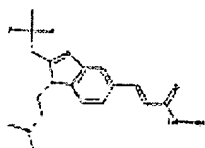
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



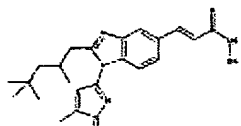
3-[2-(3,3-Dimetil-butil)-1-(2-Dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



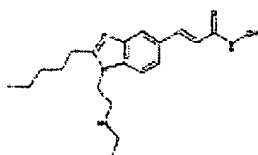
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida



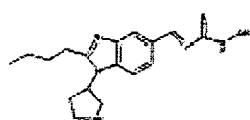
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,2,2-triflúor-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



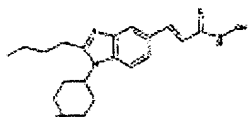
N-Hidr3xi-3-[1-(5-metil-1H-
pirazol-3-il)-2-(2,4,4-
trimetil-pentil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-acrilamida



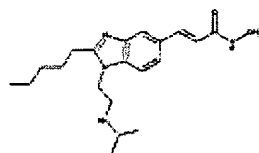
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-
pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-
N-hidr3xi-acrilamida



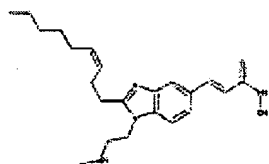
3-(2-butil-1-pirrolidin-3-il-
1H-benzoimidazol-5-il)-N-
hidr3xi-acrilamida



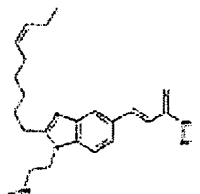
3-(2-butil-1-piperidin-4-il-1H-
benzoimidazol-5-il)-N-hidr3xi-
acrilamida



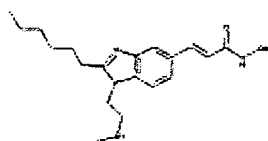
N-Hidr3xi-3-[1-(2-
isopropilamino-etil)-2-pentil-
1H-benzoimidazol-5-il]-
acrilamida



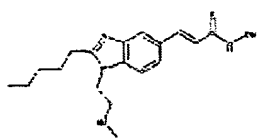
N-Hidr3xi-3-[1-(2-metilamino-
etil)-2-n3o-3-enil-1H-
benzoimidazol-5-il]-acrilamida



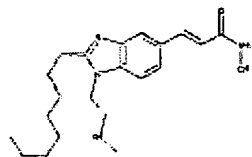
N-Hidr3xi-3-[1-(2-metilamino-
etil)-2-n3o-6-enil-1H-
benzoimidazol-5-il]-acrilamida



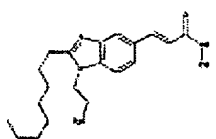
3-[2-Hexil-1-(2-metilamino-
etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-
hidr3xi-acrilamida



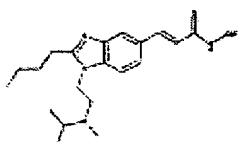
N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



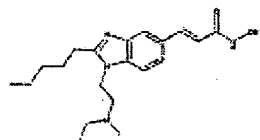
N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



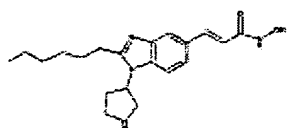
3-[1-(2-Amino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



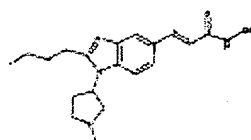
3-{2-butil-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



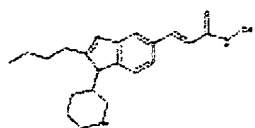
3-{1-[2-(Etil-metil-amino)-etila]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



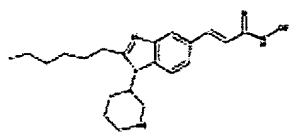
3-(2-Hexil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



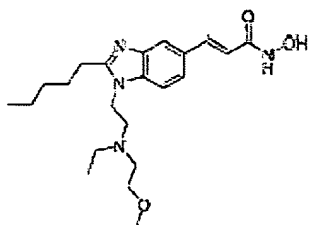
3-[2-butil-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



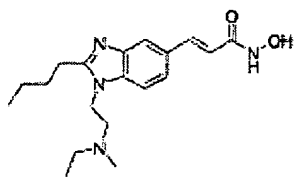
3-(2-butil-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



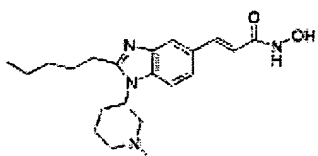
3-(2-Hexil-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



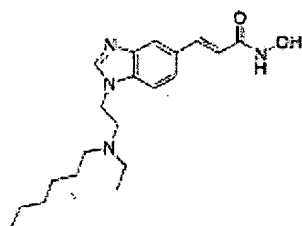
3-(1-{2-[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



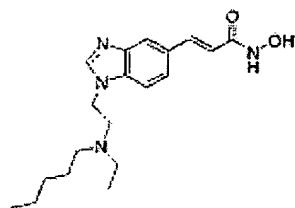
3-{2-butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



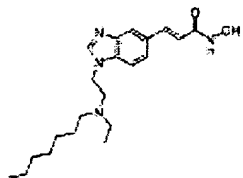
N-Hidróxi-3-[1-(1-metil-piperidin-3-il)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



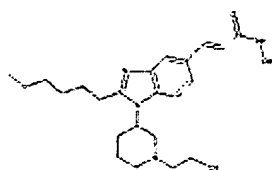
3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



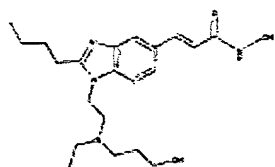
3-{1-[2-(Etil-pentil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



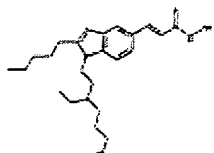
3-{1-[2-(Etil-heptil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



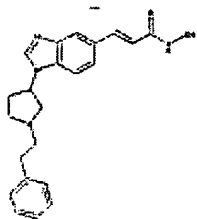
3-{2-Hexil-1-[1-(2-hidróxi-etil)-piperidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



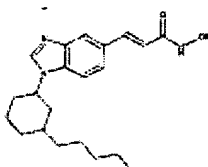
3-(2-butyl-1-{2-[etil-(3-hidróxi-propil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



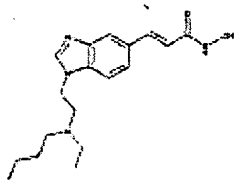
3-(1-{2-[Etil-(3-hidróxi-propil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



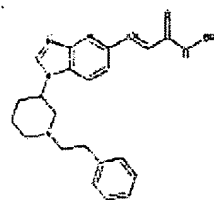
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-fenotilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)acrilamida



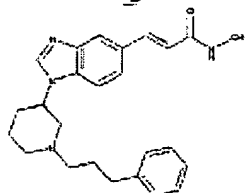
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-pentilpiperidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)acrilamida



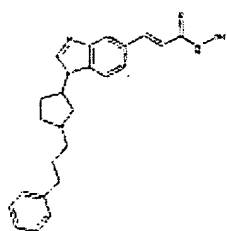
3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida



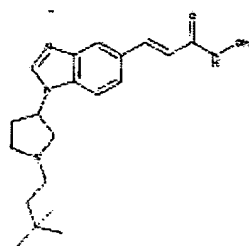
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-fenotilpiperidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)acrilamida



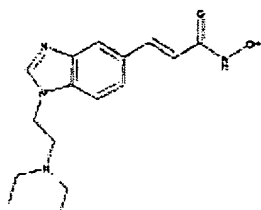
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-(3-fenilpropil)piperidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)acrilamida



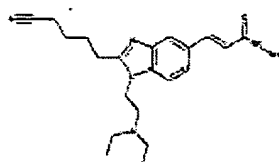
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-(3-fenilpropil)pirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)acrilamida



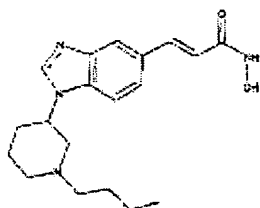
3-{1-[1-(3,3-Dimetil-butil)-
pirrolidin-3-il]-1H-
benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-
acrilamida



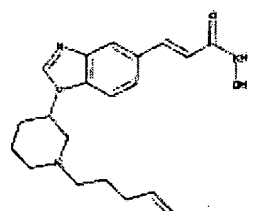
(E)-3-(1-(2-(dietilamino)etil)-
1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-
hidroxiacrilamida



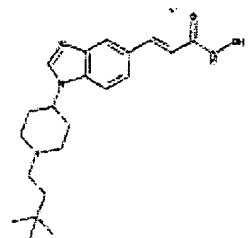
3-[2-(4-Ciano-butil)-1-(2-
dietilamino-etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



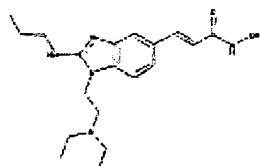
(E)-3-(1-(1-butilpiperidin-3-
il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-
N-hidroxiacrilamida



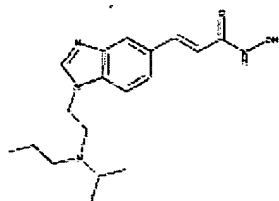
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-(pent-4-
enil)piperidin-3-il)-1H-
benzo[d]imidazol-5-
il)acrilamida



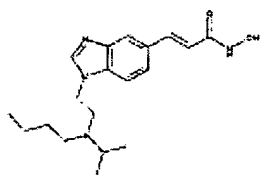
(E)-3-(1-(1-(3,3-
dimetilbutil)piperidin-4-il)-
1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-
hidroxiacrilamida



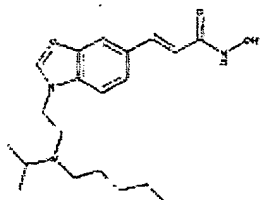
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-
propilamino-1H-benzoimidazol-5-
il]-N-hidróxi-acrilamida



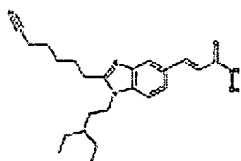
(E)-N-hidróxi-3-(1-(2-(
(isopropil(propil)amino)etil)-
1H-benzo[d]imidazol-5-
il)acrilamida



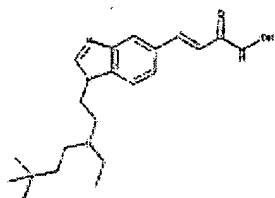
3-{1-[2-(Butil-isopropil-
amino)-etila]-1H-benzoimidazol-
5-il}-N-hidróxi-acrilamida



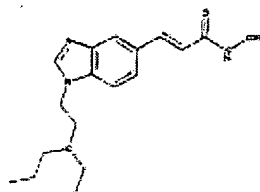
N-Hidróxi-3-{1-[2-(isopropil-
pentil-amino)-etila]-1H-
benzoimidazol-5-il}-acrilamida



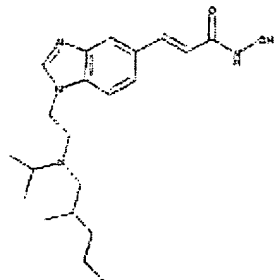
3-[2-(5-Ciano-pentil)-1-(2-
dietilamino-etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



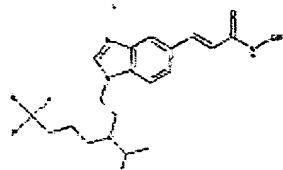
3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-
etil-amino]-etil}-1H-
benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-
acrilamida



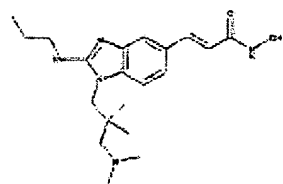
3-{1-[2-(Etil-propil-amino)-
etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-
N-hidróxi-acrilamida



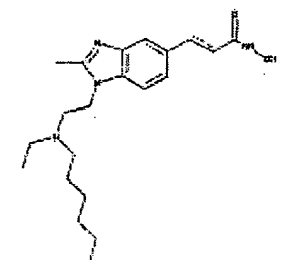
N-Hidróxi-3-(1-{2-[isopropil-
(2-metil-pentil)-amino]-etil}-
1H-benzoimidazol-5-il)-
acrilamida



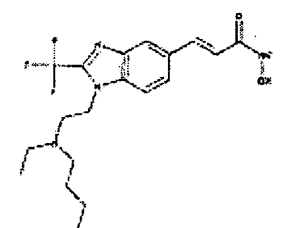
(E)-N-hidróxi-3-(1-(2-(
(isopropil(4,4,4-
trifluorbutil)amino)etil)-1H-
benzo[d]imidazol-5-
il)acrilamida



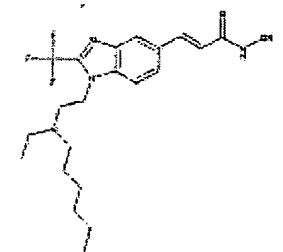
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-
dimetil-propil)-2-propilamino-
1H-benzoimidazol-5-il]-N-
hidróxi-acrilamida



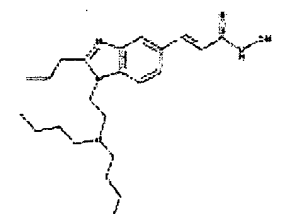
3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-
etila]-2-metil-1H-
benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-
acrilamida



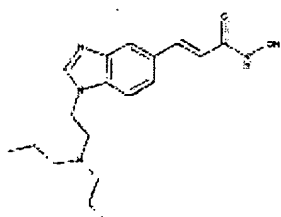
3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-
etila]-2-trifluormetil-1H-
benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-
acrilamida



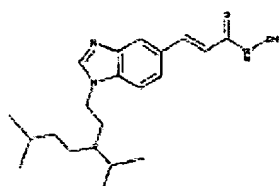
3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-
etila]-2-trifluormetil-1H-
benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-
acrilamida



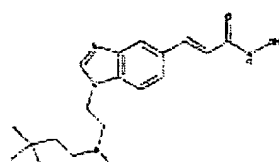
(E)-3-(1-(2-
(dibutilamino)etil)-2-propil-
1H-benzoimidazol-5-il)-N-
hidroxiacrilamida



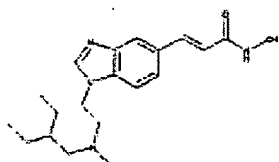
3-[1-(2-Dipropilamino-etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



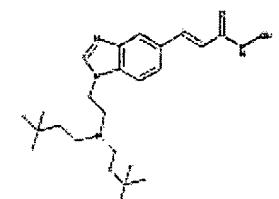
N-Hidr3xi-3-(1-{2-[isopropil-(3-metil-butil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida



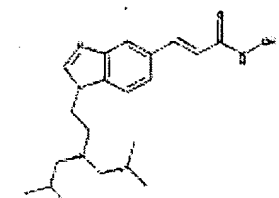
3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidr3xi-acrilamida



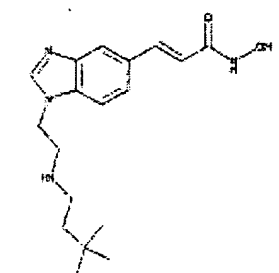
3-(1-{2-[(2-Etil-butil)-metil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidr3xi-acrilamida



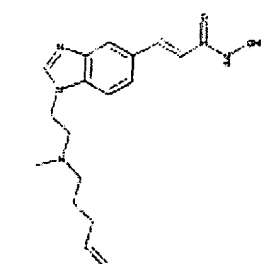
(E)-3-(1-(2-(di(3,3-dimetilbutil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida



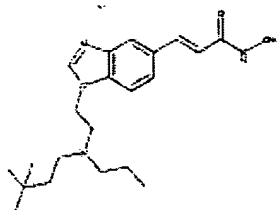
(E)-3-(1-(2-(diisobutilamino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida



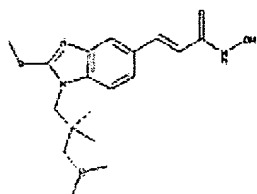
3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidr3xi-acrilamida



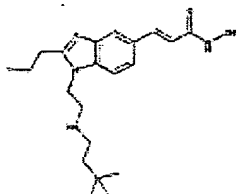
N-Hidr3xi-3-{1-[2-(metil-pent-4-enil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida



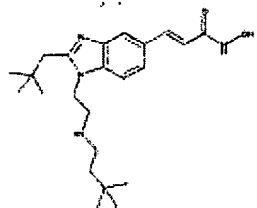
3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-
propil-amino]-etil}-1H-
benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-
acrilamida



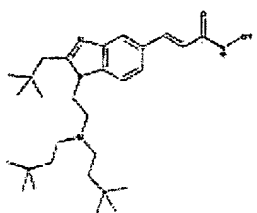
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-
dimetil-propil)-2-
metilsulfanil-1H-benzoimidazol-
5-il]-N-hidróxi-acrilamida



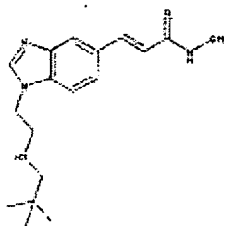
3-{1-[2-(3,3-Dimetil-
butilamino)-etila]-2-propil-1H-
benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-
acrilamida



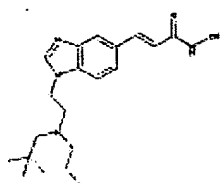
3-[1-[2-(3,3-Dimetil-
butilamino)-etila]-2-(2,2-
dimetil-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



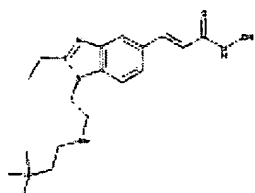
3-[1-{2-[Di-(3,3-dimetil-
butil)-amino]-etil}-2-(2,2-
dimetil-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



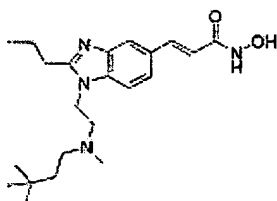
3-{1-[2-(2,2-Dimetil-
propilamino)-etila]-1H-
benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-
acrilamida



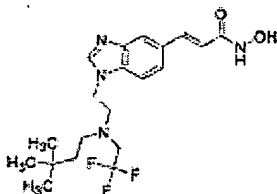
3-(1-{2-[(2,2-Dimetil-propil)-
propil-amino]-etil}-1H-
benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-
acrilamida



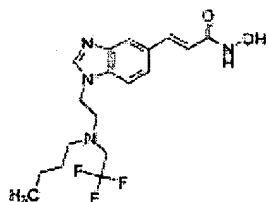
3-{1-[2-(3,3-Dimetil-
butilamino)-etila]-2-etil-1H-
benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-
acrilamida



3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-
metil-amino]-etil}-2-propil-1H-
benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-
acrilamida



3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-
(2,2,2-triflúor-etil)-amino]-
etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-
hidróxi-acrilamida



3-(1-{2-[Butil-(2,2,2-triflúor-
etil)-amino]-etil}-1H-
benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-
acrilamida

Os compostos divulgados são compostos de hidoxamato contendo uma fração do tipo ácido hidroxâmico em um dos substituintes que podem ser inibidores de desacetilases, incluindo, mas não limitado a, inibidores de histona desacetilases. Os compostos de hidoxamato podem ser adequados para prevenção ou tratamento de um distúrbio causado por, associado com ou acompanhado por interrupções na proliferação ce-

lular e/ou angiogênese quando usado tanto só como associado a um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Um Exemplo de tal distúrbio é o câncer.

A administração de compostos da Fórmula (I) a seres humanos pode ser por qualquer um dos meios aceitos para administração enteral assim como oral ou retal, ou por administração parenteral assim como vias subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. A injeção pode ser bolus ou através de infusão constante ou intermitente. O composto ativo é tipicamente incluído em um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável e em um quantidade suficiente para distribuir ao paciente uma dose terapeuticamente eficaz. Em diversas modalidades o composto inibidor pode ser seletivamente tóxico ou mais tóxico para células proliferando-se rapidamente, por exemplo, tumores cancerosos, do que para células normais.

Como usado aqui o termo 'câncer' é um termo geral que pretende abranger o vasto número de condições que são caracterizadas por crescimento anormal incontrolado de células.

É antecipado que os compostos da invenção serão úteis no tratamento de diversos cânceres incluindo, mas não limitado a, cânceres ósseos incluindo Sarcoma de Ewing, osteosarcoma, condrosarcoma e similares, tumores cerebrais e no SNC incluindo neuroma acústico, neuroblastomas, glioma e outras tumores cerebrais, tumores da espinha dorsal, cânceres de mama incluindo adenocarcinoma dutal, carcinoma dutal de mama metastático, cânceres coloretal, adenocarcinomas co-

loretais avançados, cânceres de cólon, cânceres endócrinos incluindo carcinoma adenocortical, câncer pancreático, câncer da hipófise, câncer da tireóide, câncer da paratireóide, câncer de timo, neoplasma endócrino múltiplo, cânceres gastrointestinais incluindo câncer do estômago, câncer de esôfago, câncer de intestino delgado, câncer hepático, câncer de duto biliar extra-hepático, tumor carcinóide gastrintestinal, câncer de vesícula biliar, cânceres genitourinários incluindo câncer testicular, câncer peniano, câncer de próstata, cânceres ginecológicos incluindo câncer cervical, câncer de ovário, câncer vaginal, câncer de útero/endométrio, câncer de vulva, câncer trofoblástico gestacional, câncer da tuba de Falópio, sarcoma uterino, cânceres de cabeça e pescoço incluindo câncer da cavidade oral, câncer labial, câncer da glândula salivária, câncer da laringe, câncer da hipofaringe, câncer da ortofaringe, câncer nasal, câncer paranasal, câncer da nasofaringe, leucemias incluindo leucemia infantil, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielóide crônica, leucemia da célula capilar, leucemia promielocítica aguda, leucemia celular plasmática, eritroleucemia, mielomas, distúrbios hematológicos incluindo síndromes mielodisplásicas, mielodistúrbios proliferativos, anemia aplásica, anemia de Fanconi, macroglobulinemia de Waldenstroms, cânceres pulmonares incluindo câncer pulmonar de célula pequena, câncer pulmonar de célula não-pequena, mesotelioma, linfomas incluindo mal de Hodgkin, linfoma que não de Hodgkin, linfoma cutâneo de célula T, linfoma periférico de célula T, linfoma

relacionado a AIDS, linfoma de célula B, linfoma de Burkitt, cânceres oftálmicos incluindo retinoblastoma, melanoma intraocular, cânceres da pele incluindo melanoma, câncer de pele não-melanoma, carcinoma da célula escamosa, câncer da
5 célula de Merkel, sarcomas de tecido macio assim como sarcoma de macio tecido infantil, sarcoma de tecido macio adulto, sarcoma de Kaposi, cânceres de sistema urinário incluindo câncer renal, tumor de Wilms, câncer da bexiga, câncer uretral, e câncer de célula transicional.

10 Os cânceres exemplares que podem ser tratados pelos compostos da presente invenção são o câncer de mama, câncer pulmonar, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer de cabeça e pescoço, câncer renal (por exemplo, carcinoma da célula renal), câncer gástrico, câncer de cólon, cânc
15 cer colorectal e câncer cerebral.

Cânceres exemplares que podem ser tratados por compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados a, leucemias assim como eritroleucemia, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia limfocítica aguda, leucemia de célula T aguda e linfoma assim como
20 linfoma de célula B (por exemplo, linfoma de Burkitt), linfoma cutâneo de célula T (CTCL), e linfoma periférico de célula T.

Cânceres exemplares que podem ser tratados por
25 compostos da presente invenção incluem tumores sólidos e malignidades hematológicas. Em uma outra modalidade, cânceres preferidos que podem ser tratados com os compostos da presente invenção são o câncer de cólon, câncer de próstata,

hepatoma e câncer de ovário. Em uma outra modalidade, cânceres exemplares que podem ser tratados com os compostos da presente invenção são câncer pulmonar de célula não-pequena, câncer pulmonar de célula pequena e mesotelioma.

5 Em uma outra modalidade, cânceres exemplares que podem ser tratados com os compostos da presente invenção são carcinoma de célula clara/mesonefoma, câncer intestinal e câncer pancreático.

 Os compostos também podem ser usados no tratamento
10 de um distúrbio envolvendo, relativo a ou, associado com desregulação de histona desacetilase (HDAC).

 Há uma série de distúrbios que têm sido implicados por ou sabidos como sendo mediados pelo menos em parte por atividade HDAC, onde a atividade HDAC é sabida por desempenhar um papel em desencadear o início da doença, ou cujos
15 sintomas são sabidos ou têm sido demonstrados como sendo aliviados por inibidores de HDAC. Distúrbios desse tipo que seriam esperados como sendo receptivos ao tratamento com os compostos da invenção incluindo os seguintes, mas não limitados a:
20 distúrbios proliferativos (por exemplo, câncer); doenças neurodegenerativas incluindo mal de Huntington, doença de poliglutamina, mal de Parkinson, mal de Alzheimer, convulsões, degeneração estriatonigral, paralisia supranuclear progressiva, distonia de torção, torcicolo espasmódico
25 e discinesia, tremor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, doença difusa do corpo de Lewy, doença de Pick, hemorragia intracerebral esclerose lateral primária, atrofia muscular espinhal, esclerose lateral amiotrófica, polineuro-

patia intersticial hipertrófica, retinite pigmentosa, atrofia ótica hereditária, paraplegia espástica hereditária, ataxia progressiva e síndrome de Shy-Drager; doenças metabólicas incluindo diabetes tipo 2; doenças oculares degenerativas incluindo Glaucoma, degeneração macular relacionada com um idade, degeneração miópica macular, glaucoma neovascular, queratite intersticial, retinopatia diabética, anomalia de Peter, degeneração retinal, membrana epirretiniana; distrofia microcística de Cogan; distrofia de córnea; neovascularização da íris (Rubeose); neovascularização da córnea; retinopatia de prematuridade; edema macular; buraco macular; pucker macular; blefarite marginal, miopia, crescimento da conjuntiva não maligno; doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunológico incluindo artrite reumatóide (AR), osteoartrite, artrite juvenil crônica, doença de rejeição ao enxerto, psoríase, asma, espondiloartropatia, doença de Crohn, doença inflamatória do intestino, colite ulcerosa, hepatite alcoólica, Diabetes, síndrome de Sjogrens, esclerose múltipla, espondilite anquilosante, glomerulopatia membranosa, dor discogênica, lupus eritematoso sistêmico, dermatite alérgica de contato; Doença envolvendo angiogênese incluindo câncer, psoríase, artrite reumatóide; transtornos psicológicos incluindo transtorno bipolar, esquizofrenia, depressão e demência; doenças cardiovasculares incluindo falência cardíaca, restenose, hipertrofia cardíaca e arteriosclerose; doenças fibróticas incluindo fibrose hepática, fibrose pulmonar, fibrose cística e angiofibroma; doenças infecciosas incluindo infecções fúngicas, assim como

Candida Albicans, infecções bacterianas, infecções virais, assim como Herpes Simplex, infecções por protozoários, assim como malária, infecções por Leishmania, infecções por Trypanosoma brucei, toxoplasmose e coccidiose, e distúrbios hematopoiéticos incluindo talassemia, anemia e anemia falciforme.

Ao se usar os compostos da invenção, eles podem ser administrados em qualquer forma ou modo que torne o composto biodisponível. Alguém versado na técnica do preparo de formulações pode prontamente selecionar a forma adequada e o modo de administração dependendo das características particulares do composto selecionado, a condição a ser tratada, o estágio do condição a ser tratada e outras relevantes circunstâncias. Nós referimos ao leitor a Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19^a edição, Mack Publishing Co. (1995) para mais informação.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados só ou na forma de uma composição farmacêutica em combinação com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Os compostos da invenção, enquanto eficazes eles próprios, são tipicamente formulados e administrados na forma de seus sais farmacêuticamente aceitáveis como estas formas são tipicamente mais estáveis, mais facilmente cristalizados e têm maiores solubilidade.

Os compostos são, entretanto, tipicamente usados na forma de composições farmacêuticas que são formuladas dependendo do modo de administração desejado. Como tal, em uma outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica incluindo um composto de Fórmula (I) e um veí-

culo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. As composições são preparadas em maneiras bem sabidas na técnica.

A invenção em outras modalidades fornece um pacote
5 ou kit farmacêutico compreendendo um ou mais recipientes cheios com um ou mais dos ingredientes das composições farmacêuticas da invenção. Em tal pacote ou kit pode ser encontrado um recipiente tendo uma dosagem unitária do agente(s). Os kits podem incluir uma composição compreendendo um agente
10 eficaz tanto como concentrados (incluindo composições liofilizadas), que podem ser diluídos ainda antes do uso quanto eles podem ser fornecidos à concentração de uso, onde os tubos de ensaio podem incluir uma ou mais dosagens. Convenientemente, nos kits, dosagens únicas podem ser fornecidas em
15 tubos de ensaio esterilizados de forma que o clínico possa empregar os tubos de ensaio diretamente, onde os tubos de ensaio terão a quantidade e concentração desejada de agente(s). Associadas com tal recipiente(s) podem estar diversos materiais escritos assim como instruções para uso, ou um a-
20 viso na forma prescrita por uma agência governamental reguladora da produção, uso ou venda de produtos farmacêuticos ou biológicos, cujo aviso reflita aprovação pela agência de produção, uso ou venda para administração a seres humanos.

Os compostos da invenção podem ser usados ou admi-
25 nistrados em combinação com um ou mais fármaco(s) adicionais que são fármacos quimioterápicos ou fármacos inibidores de HCAD e/ou procedimentos (por exemplo, cirurgia, radioterapia) para o tratamento das distúrbio/doenças mencionadas. Os

componentes podem ser administrados na mesma fórmulação ou em formulações separadas. Se administrados em formulações separadas os compostos da invenção podem ser administrados seqüencialmente ou simultaneamente com o(s) outro(s) fármaco(s).

Além de ser capaz de serem administrados em combinação com um ou mais fármacos adicionais que incluem fármacos quimioterápicos ou fármacos inibidores de HCAD os compostos da invenção podem ser usados em uma terapia de combinação. Quando isto é feito os compostos são tipicamente administrados em combinação um com o outro. Assim um ou mais dos compostos da invenção podem ser administrados tanto simultaneamente (como uma preparação combinada) ou seqüencialmente para alcançar um efeito desejado. Isto é especialmente desejável onde o perfil terapêutico de cada composto é diferente tal que o efeito combinado de dois fármacos fornece um melhor resultado terapêutico.

Composições farmacêuticas dessa invenção para injeção parenteral compreendem soluções estéreis aquosas ou não aquosas farmaceuticamente aceitáveis, dispersões, suspensões ou emulsões assim como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis estéreis imediatamente antes ao uso. Exemplos de carreadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (assim como glicerol, propileno glicol, polietilenoglicol, e similares), e misturas adequadas dos mesmos, óleos vegetais (assim como óleo de oliva), e ésteres orgânicos injetáveis assim como oleato de etila. Adequada

fluidez pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento assim como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

5 Estas composições podem também conter adjuvantes assim como conservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microorganismos pode ser assegurada pela inclusão de diversos agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno,
10 no, clorobutanol, fenol ácido sórbico, e similares. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos assim como açúcares, cloreto de sódio, e similares. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser conseguida pela inclusão de agentes que retardam a absorção, assim como mono-
15 nostearato de alumínio e gelatina.

Se desejado, e para uma distribuição mais eficaz, os compostos podem ser incorporados em sistemas de distribuição de liberação lenta ou alvejada assim como matrizes poliméricas, lipossomas, e microesferas.

20 As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através um filtro de retenção bacteriana, ou por incorporação de agentes de esterilização na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outros meios injetáveis estéreis imediatamente antes do uso.
25

Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado

com pelo menos um excipiente ou veículo inerte, farmacêuticamente aceitável assim como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) preenchimentos ou extensores assim como amidos, lactose, sacarose, glucose, manitol, e ácido silícico, b) ligantes assim como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose, e acácia, c) umectantes assim como glicerol, d) agentes desintegrantes assim como agár-agár, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes retardantes de solução assim como parafina, f) aceleradores de absorção assim como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes assim como, por exemplo, álcool cetílico e monostearato de glicerol, h) absorventes assim como argila de caolin e bentonita, e i) lubrificantes assim como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas dos mesmos. no caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes tamponantes.

As composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como preenchimentos em cápsulas de gelatina cheias macias e duras usando tais excipientes como lactose ou açúcar de leite assim como polietilenoglicóis de alto peso molecular e similares.

As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e coberturas assim como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de for-

mulação farmacêutica. Elas podem conter opcionalmente agentes opacificantes e podem também ser de uma composição que liberem apenas o(s) ingrediente(s) ativo(s), ou preferencialmente, em certa parte do trato intestinal, opcionalmente,
5 de uma maneira controlada. Exemplos de composições de encaixe que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

Se desejado, e para uma distribuição mais eficaz, os compostos podem ser incorporados em sistemas de distribuição de liberação lenta ou alvejada assim como matrizes poliméricas, lipossomas, e microesferas.
10

Os compostos ativos podem também estar na forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes supracitados.

15 Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica assim como, por exemplo, água ou
20 outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes assim como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetil formamida, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, oliva, rícino, e sésamo), glicerol,
25 álcool tetraidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de sorbitan de ácidos graxos, e misturas dos mesmos.

Além de diluentes inertes, as composições orais

podem também incluir adjuvantes assim como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, edulcorantes, aromatizantes, e agentes perfumantes.

As suspensões, além dos compostos ativos, podem
5 conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois isos-
tearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de
sorbitano, celulose microcristalina, metaidróxido de alumí-
nio, bentonita, agár-agár, e tragacante, e misturas dos mes-
mos.

10 As composições para administração retal ou vaginal
são preferivelmente supositórios que podem ser preparados
pela mistura dos compostos dessa invenção com excipientes ou
veículos adequados não-irritantes assim como manteiga de ca-
cau, polietilenoglicol ou uma cera supositória que sejam só-
15 lidos à temperatura ambiente mas líquidos à temperatura cor-
poral e portanto se dissolvem no reto ou cavidade vaginal e
liberam o composto ativo. As formas de dosagem para adminis-
tração tópica de um composto dessa invenção incluem pós, a-
desivos, aspersões, ungüentos e inalantes. O composto ativo
20 é misturado sob condições estéreis com um veículo farmaceu-
ticamente aceitável e quaisquer conservantes necessários,
tampões, ou propelentes que podem ser necessários.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" ou
"quantidade eficaz" é uma quantidade suficiente para causar
25 resultados benéficiais ou desejados. Uma quantidade eficaz
pode ser administrada em uma ou mais administrações. Uma
quantidade eficaz é tipicamente suficiente para paliar, me-
lhorar, estabilizar, reverter, diminuir ou retardar a pro-

gressão do estado de doença. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser prontamente determinada por um clínico em atendimento pelo uso de convencionais técnicas e pela observação dos resultados obtidos sob circunstâncias análogas. Na
5 determinação da quantidade terapeuticamente eficaz uma série de fatores devem ser considerados incluindo, mas não limitado a, a espécie do animal, seu tamanho, idade e saúde geral, a condição específica envolvida, a severidade da condição, a resposta do paciente ao tratamento, o composto particular
10 administrado, o modo de administração, a biodisponibilidade da preparação administrada, o regime de dosagem selecionado, o uso de outras medicações e outras circunstâncias relevantes.

Uma dosagem preferida será um faixa de aproximadamente
15 mente 0,01 a 300 mg por quilograma de peso corporal por dia. Uma dosagem mais preferida será na faixa de 0,1 a 100 mg por quilograma de peso corporal por dia, mais preferivelmente de 0,2 a 80 mg por quilograma de peso corporal por dia, ainda mais preferivelmente 0,2 a 50 mg por quilograma de peso cor-
20 poral por dia. Uma dose adequada pode ser administrada em múltiplas sub-doses por dia.

Como discutido acima, os compostos das modalidades divulgadas inibem histonas desacetilases. A atividade enzimática de uma histona desacetilase pode ser medida usando
25 metodologias conhecidas [Yoshida M. et al, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), J. Taunton et al, Science 1996 272: 408]. Em certas modalidades, o inibidor de histona desacetilase interage com e/ou reduz a atividade de mais do que uma his-

tona desacetilase conhecida na célula, que pode tanto ser a partir da mesma classe de histona desacetilase ou uma classe diferente de histona desacetilase. Em algumas outras modalidades, o inibidor de histona desacetilase interage e reduz a
5 atividade de predominantemente uma histona desacetilase, por exemplo, HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3 ou HDAC-8 que pertence a Classe I de enzimas HDAC [De Ruijter AJ. M. et al, *Biochem. J.*, 370, 737-749 (2003)]. As HDACs podem também alvejar substratos que diferem de histona para regular uma variedade de funções biológicas implicadas na patogênese de doença. Estes substratos diferentes de histona incluem Hsp90, α -tubulina, p53, NF κ B e HIF1 α [Drummond et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45:495 (2004)]. Certos preferidos inibidores de histona desacetilases são aqueles que interagem com,
15 e/ou reduzem a atividade de uma histona desacetilase que é envolvida em tumorigênese, e estes compostos podem ser úteis para o tratamento de doenças proliferativas. Exemplos de tais doenças ou condições celulares proliferativas incluem câncer (inclui qualquer metástase), psoríase, e distúrbios
20 proliferativos celulares do músculo liso assim como restenose. Os compostos inventivos podem ser particularmente úteis para o tratamento de tumores assim como câncer de mama, câncer de cólon, câncer pulmonar, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer de cabeça e/ou pescoço, ou renal, gástrico,
25 câncer pancreático e câncer cerebral assim como malignidades hematológicas assim como linfomas e leucemias. Além disso, os compostos inventivos podem ser úteis para o tratamento de uma doença proliferativa que seja refratária ao tratamento

com outros quimioterápicos; e para o tratamento de condição hiperproliferativa assim como leucemias, psoríase e restenose. Em outras modalidades, os compostos dessa invenção podem ser usados para tratar condições pré-câncer ou hiperplasia
5 incluindo polipose adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colônicos, displasia mielóide, displasia endometrial, hiperplasia endometrial com atipia, displasia cervical, neoplasia vaginal intraepitelial, hiperplasia prostática benigna, papilomas da laringe, ceratose actínica e solar, ceratose
10 seborréica e ceratocantoma. Em uma modalidade preferida, condições exemplares de pré-câncer ou hiperplasia que podem ser tratadas por compostos dessa invenção são polipose adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colônicos e displasia mielóide.

15 Adicionalmente, os compostos das diversas modalidades divulgadas aqui podem ser úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas, e doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunológico.

 Em uma modalidade, o distúrbio é selecionado a
20 partir do grupo consistindo em câncer, doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunológico (por exemplo, artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico), angiofibroma, cardiovascular doenças, doenças fibróticas, diabetes, doenças auto-imunes, doenças neurodegenerativas crônicas e agudas
25 como mal de Huntington, mal de Parkinson, rompimentos de tecido nervoso e doenças infecciosas como infecções fúngicas, bacterianas e virais. Em uma outra modalidade, o distúrbio é um distúrbio proliferativo. Em ainda uma outra modalidade, o

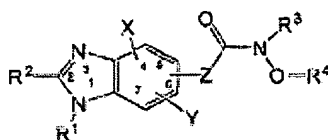
distúrbio proliferativo é câncer.

O inibidor de histona desacetilases da invenção têm significantes efeitos antiproliferativos e promovem diferenciação, suspendem o ciclo celular na fase G1 ou G2, e
5 induzem a apoptose.

Síntese de Inibidores de Desacetilase

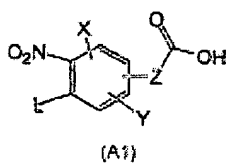
A presente invenção também fornece uma série de vias sintéticas para sintetizar os compostos da invenção.

Em uma modalidade, o método de síntese de compostos de fórmula I como definido acima
10

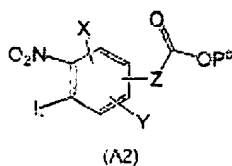


Fórmula I

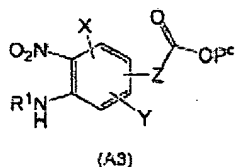
inclui: (a) fornecer um composto de fórmula (A1):



(b) proteger o grupo carboxila para produzir um composto de fórmula (A2):

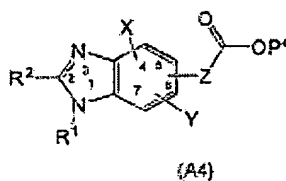


(c) deslocar o grupo de saída com uma amina de fórmula R^1NH_2 para produzir um composto de fórmula (A3):



(d) reagir opcionalmente o composto para ainda funcionalizar R^1 (e) reduzir o grupo nitro;

5 (f) reagir o produto reduzido com um composto de fórmula R^2CO_2H ou um composto de fórmula R^2CHO e ciclizar o produto assim produzido para produzir um composto de fórmula (A4):



(g) converter o composto a um composto de fórmula
10 I;

onde (d) pode ser realizado após qualquer um de (c) (e) ou (f) e ainda onde (e) e (f) pode ser realizado sequencialmente ou simultaneamente.

A sequência reacional empregada acima utiliza tipicamente um grupo protetor carboxila. O termo "grupo protetor" refere-se a um grupo químico que exibe as seguintes características: 1) reage seletivamente com o desejada funcionalidade em good rendimento para dar um protegido substrato
15

que é estável ao projected reações para que proteção é desejada; 2) é seletivamente removível a partir do protegido substrato a rendimento o desejada funcionalidade; e 3) é removível em good rendimento por reagentes compatível com o

5 outras functional grupo(s) presente ou generated em tal projected reações. Exemplos de adequados grupo protetores podem ser encontrados em Greene et al. (1991) Protective Groups in Organic Synthesis, 2^a Ed. (John Wiley & Sons, Inc., Nova York). Uma série de grupos carboxila protetores bem conhecidos

10 dos pode ser usada e a metodologia escolhida para anexar o grupo protetor dependerá da escolha do grupo protetor a ser usado como seria bem entendido por alguém versado na técnica. Em uma modalidade, o grupo protetor é um grupo alquila protetor para formar o éter. Este pode ser produzido em uma série

15 de formas, entretanto é tipicamente descoberto que eles pode ser prontamente conseguidos através de reação do ácido livre com um álcool sob condições acídicas. Um exemplo de um álcool adequado para este fim é o metanol, entretanto outros álcoois assim como o etanol, propanol, butanol e similares

20 também podem ser usados.

A seqüência reacional detalhada acima também tira vantagem de um grupo de saída adequadamente posicionado no material de partida para facilitar a reação com a amina em (b). Um grupo de saída é um grupo químico que é prontamente

25 deslocado pelo fração química de entrada desejada. Do mesmo modo, em qualquer situação a escolha do grupo de saída dependerá da capacidade do grupo particular a ser deslocado pela fração química de entrada. Grupos de saída adequados

são bem conhecidos na técnica, veja por exemplo, "Advanced Organic Chemistry" Jerry March 4ª Ed. pág. 351-357, Oak Wick and Sons NY (1997). Exemplos de grupos de saída adequados incluem, mas são não limitados a, halogênio, alcóxi (assim como etóxi, metóxi), sulfonilóxi, arilsulfonila opcionalmente substituída e similares. Exemplos específicos incluem cloro, iodo, bromo, flúor, etóxi, metóxi, metonsulfonila, triflato e similares. É preferido que o grupo de saída seja tanto cloro ou bromo. O deslocamento do grupo de saída é tipicamente realizado por reação do composto contendo o grupo de saída com um nucleófilo assim como uma amina que se submete nucleofílica aromático substituição para deslocar o grupo de saída. Isto tipicamente envolve a reação do composto contendo o grupo de saída em um solvente não interferente com um excesso de amina. O amina pode variar e é tipicamente escolhida para fornecer o apropriados substituição padrão após deslocamento do grupo de saída. A reação de substituição também pode ser catalisada por qualquer de uma série de catalisadores bem conhecidos na técnica assim como paládio, cobre e similares.

Em algumas modalidades pode ser desejado a então ainda funcionalizar o grupo R^1 introduzido no deslocamento tanto neste estágio ou em um estágio posterior na síntese. Isto pode ser conseguido de uma série de formas dependendo da exata funcionalidade do grupo R^1 introduzido. Por exemplo, se o grupo R^1 contém um grupo NH então pode ser ainda reagido com outros agentes para acrescentar funcionalidades adicionais. Por exemplo, pode ser reagido com um ácido, um clo-

reto de ácido ou um anidrido ácido sob condições padrão para introduzir uma ligação amida. Alternativamente, pode ser reagido com um aldeído sob condições redutivas (aminação reductiva) para formar uma alquilamina (via a imina). Alternativamente, pode ser reagido com um agente de alquilação assim como um haleto de alquila para produzir a correspondente alquilada amina. A amina pode também ser reagida com um cloreto de sulfonil arila ou alquila para introduzir um grupo sulfonil arila ou alquila na amina. Pode ser também que a amina introduzida esteja em uma forma protegida em cujo caso o grupo protetor amina pode precisar ser removido sob condições padrão antes das modificações discutidas acima serem realizadas. Se isto é feito, o grupo protetor é tipicamente removido sob condições padrão (dependendo da natureza exata do grupo protetor) e então reagido como discutido acima.

A sequência reacional também envolve uma redução do grupo nitro. A redução do grupo nitro pode ser realizada usando-se qualquer técnica bem conhecida na técnica. Por exemplo, pode ser reduzido usando fortes agentes redutores assim como LiAlH_4 ou NaBH_4 (tipicamente em um solvente alcoólico). Pode também ser conseguido por reação com trifenil fosfina em água ou por reação com SnCl_2 ou Zn (tipicamente em um solvente alcoólico ou ácido acético ou uma combinação dos mesmos). A redução pode ser conduzida em qualquer solvente adequado embora seja conduzida tipicamente em um solvente hidroxílico assim como metanol ou etanol na presença de ácido acético.

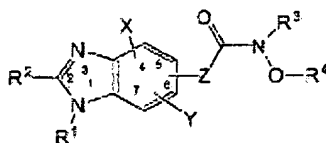
O processo então envolve tipicamente a reação da

fração nitro reduzida com um grupo carboxila ou um aldeído para produzir um produto que é então ciclizado para produzir o produto ciclizado. Isto envolve tipicamente a adição de uma quantidade estequiométrica do grupo carboxila ou o aldeído a uma solução de di-amina sob condições reacionais adequadas. Estas condições tipicamente induzem a desidratação do produto reacional assim como aparelho de Dean-e-Stark ou a presença de um agente de acoplamento assim como DCC.

A redução da fração nitro para produzir um produto reduzido e a reação do produto reduzido com uma fração carbonila (ácido ou aldeído) seguido por ciclização intramolecular pode ser realizada de um modo seqüencial ou elas podem ser realizadas simultaneamente em uma operação em um reator.

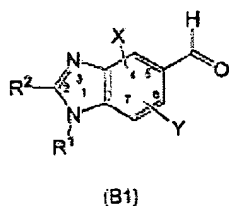
A síntese envolve a conversão dos compostos assim formados nos compostos da invenção. Isto pode ser realizado de uma série de formas mas é o mais convenientemente conseguido por reação com cloridrato de hidroxilamina para produzir o ácido hidroxâmico livre. A entrada a outras espécies de ácido hidroxâmico no escopo da invenção pode ser prontamente conseguida através do uso de diferentes derivados de hidroxilamina.

Em uma outra modalidade, o método de síntese de compostos de fórmula I como definido acima

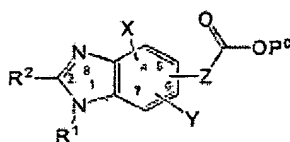


Fórmula I

inclui: (a) fornecer um aldeído de fórmula (B1)



(b) submeter o aldeído à reação com um agente de olefinação apropriadamente substituído para produzir um composto de fórmula (B2)



5 (c) converter o composto a um composto de fórmula I.

Esta seqüência emprega uma olefinação para introduzir a funcionalidade desejada ao anel de seis membros. O agente de olefinação usado pode ser qualquer agente de olefinação bem conhecido na técnica. Em uma modalidade, o agente de olefinação é um reagente de Wittig (uma ilida fosforosa ou fosforosano). Os reagentes desse tipo são prontamente acessíveis por reação de um sal de fosfônio com uma base. Em uma outra modalidade, o agente de olefinação é um reagente de Horner Emmons ou Wadsworth Emmons que é um ilida fosfonada $(RO)_2P(O)-CH_2R$ que pode ser prontamente conseguida através da reação de Arbuzov. Em cada um destes casos a reação é realizada sob condições padrão. A seleção sensata do reagen-

10

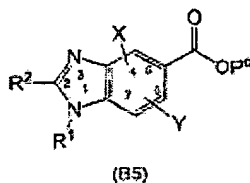
15

te permite uma ampla variedade de produtos a ser conseguida.

Como com a sequência anterior o produto é então convertido aos compostos da invenção usando as técnicas descritas acima.

5 O aldeído usado como o material de partida na sequência descrita acima pode ser fornecido usando qualquer metodologia bem conhecida na técnica. Em uma modalidade, o aldeído é produzido por

(1) fornecimento de um composto de fórmula (B3)
10 como descrito acima



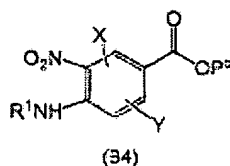
(2) conversão do composto ao aldeído.

O composto (B5) pode ser convertido ao aldeído através de uma variedade de técnicas bem conhecidos na técnica. Em uma modalidade, a conversão inclui primeiro reduzir o
15 grupo carboxila protegido ao álcool seguido por oxidação do álcool. A redução do grupo carboxila pode ser realizado usando qualquer técnica bem conhecida na técnica. Por exemplo, podem incluir o tratamento do grupo carboxila protegido com um agente redutor forte assim como DIBAL, LiAlH_4 , LiBH_4 , boridrato de lítio trimetila, $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (em THF em refluxo) e
20 trietoxisilano em um solvente não-interferente. Alternativamente, ao invés de reduzir o grupo carboxila protegido totalmente ao álcool, ele pode ser seletivamente reduzido di-

retamente ao aldeído usando condições padrão.

Uma vez que o álcool tenha sido obtido, ele pode ser oxidado ao aldeído usando uma série de técnicas bem conhecidos na técnica. Isto pode envolver a reação do álcool com oxidantes assim como ácido dicromato, KMnO_4 , Br_2 , MnO_2 , tetróxido de rutênio e similares. A reação pode também ser realizada pelo uso de reagente de Jones. A conversão pode também ser realizada por desidrogenação catalítica ou por reação com agentes assim como N- bromosuccinimida ou compostos relacionados. Essas condições de oxidação são tipicamente realizadas sob condições padrão.

O composto de fórmula (B5) pode ser fornecido em qualquer modo bem conhecido na técnica. Em uma modalidade, fornecer o composto de fórmula (B5) inclui (1) fornecer um composto de fórmula (B4)



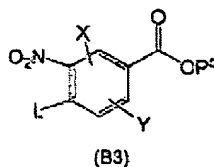
(2) reduzir o grupo nitro;

(3) reagir o produto reduzido com um composto de fórmula $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$ ou um composto de fórmula R^2CHO e ciclizar o produto assim produzido para produzir (B5).

A redução do composto nitro e a reação do produto reduzido assim produzido seguida por ciclização são tipicamente realizadas usando as metodologias como discutido acima.

O fornecimento de um composto de fórmula (B4) ge-

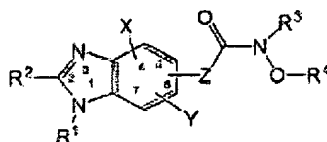
ralmente inclui (1) fornecer um composto de fórmula (B3):



(2) deslocar o grupo de saída com uma amina de fórmula R^1NH_2 para produzir um composto de fórmula (B4): a reação do amina para deslocar o grupo de saída tipicamente ocorre na presença de uma base. Qualquer base adequada pode ser usada com exemplos de bases adequadas incluindo aminas terciárias com impedimento estérico, carbonatos de metais alcalinos terrosos e qualquer base inorgânica, que seja compatível com grupo carboxílico protegido por meio de Exemplo.

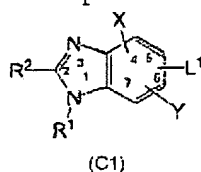
10 Bases específicas incluem carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio e bicarbonato de potássio.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método de síntese de compostos de fórmula I como definido acima

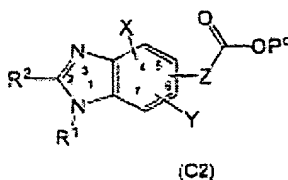


Fórmula I

15 (a) fornecer um composto de fórmula (C1)



(b) converter o composto de fórmula (C1) a um composto de fórmula (C2);



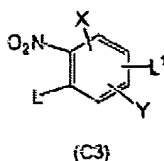
(c) converter o composto a um composto de fórmula I.

5 A conversão do composto de fórmula (C1) a um composto de fórmula (C2) pode ser realizada usando-se qualquer de uma ampla faixa de condições bem conhecidas na técnica. Em geral qualquer reação de substituição aromática eletrofílica pode ser usada para introduzir a funcionalidade desejada. Um exemplo de uma reação adequada é uma reação de Heck.

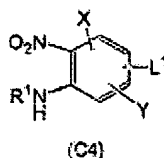
10 O composto de fórmula (C1) pode ser fornecido por (1) fornecendo-se um composto de fórmula (C4) e convertendo-se um composto de fórmula (C4) a um composto de fórmula (C1). Isso tipicamente envolve (a4) a redução do grupo nitro para produzir um produto reduzido e reagir o produto reduzido com um composto de fórmula R^2CO_2H ou um composto de fórmula R^2CHO seguido por ciclização intramolecular do produto assim produzido para produzir um composto de fórmula (C1). Estes processos são tipicamente realizados usando-se a metodologia

20 como discutido acima.

 O composto de fórmula (C4) é tipicamente fornecido fornecendo-se um composto de fórmula (C3):



e deslocando-se o grupo de saída (L) com uma amina de fórmula R^1NH_2 para produzir um composto de fórmula (C4):



A reação de deslocamento é tipicamente realizada usando a metodologia como discutido acima.

5 Os agentes das diversas modalidades podem ser preparados usando as vias de reação e esquemas sintéticos como descrito abaixo, empregando as técnicas disponíveis na técnica usando materiais de partida que são prontamente disponíveis. A preparação de compostos particulares das modalidades é descrita em detalhe nos seguintes exemplos, mas o técnico reconhecerá que as reações químicas descritas podem ser prontamente adaptadas para preparar uma série de outros agentes de diversas modalidades. Por exemplo, a síntese de compostos não-exemplificados pode ser executada de modo bem-

10

15 sucedido por modificações aparentes para aqueles versados na técnica, por exemplo, por apropriadamente proteger grupos interferente, por mudança a outros reagentes adequados conhecidos na técnica, ou por fazer modificações de rotina das

condições reacionais. Uma lista de grupo protetores adequados em síntese orgânica pode ser encontrada em T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edição, John Wiley & Sons, 1991, Alternativamente, outras reações divulgadas aqui ou conhecidas na técnica serão reconhecidas como tendo aplicabilidade para o preparo de outros compostos das diversas modalidades.

Reagentes úteis para sintetizar compostos podem ser obtidos ou preparados de acordo com técnicas conhecidas na técnica.

Nos exemplos descrito abaixo, a menos que indicado de outro modo, todas as temperaturas na seguinte descrição são em graus Celsius e todas as partes e percentagens são por peso, a menos que indicado de outro modo.

Diversos materiais de partida e outros reagentes foram comprados de fornecedores comerciais, assim como Aldrich Chemical Company ou Lancaster Synthesis Ltd., e usados sem purificação adicional, a menos que indicado de outro modo. Tetraidrofurano (THF) e N,N-dimetilformamida (DMF) foram comprados de Aldrich em frascos SureSeal e usados como recebidos. Todos os solventes foram purificados pelo uso de métodos padrão na técnica, a menos que indicado de outro modo.

As reações determinadas abaixo foram executadas sob um positiva pressão de nitrogênio, argônio ou com um tubo de secagem, à temperatura ambiente (a menos afirmado que de outro modo), em solventes anidros, e os frascos de reação são ajustados com septo de borracha para a introdução de substratos e reagentes através de uma seringa. A vidraria

foi seca em forno e/ou seca por aquecimento.

Cromatografia analítica de camada fina foi executada em placas escuras de vidro de sílica gel 60 F 254 (E Merck (0,25 mm)) e eluída com as proporções de solvente apropriadas (v/v). As reações foram analisadas por CCF e terminadas como julgado pelo consumo de material de partida.

As placas de CCF foram visualizadas por absorção UV ou com um reagente p-anisaldeído em spray ou um reagente ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical, 20wt% em etanol) que foi activado com calor, ou por marcação em câmara de iodo. Os procedimentos foram tipicamente feitos dobrando-se o volume de reação com o solvente da reação ou solvente de extração e então se lavando com as soluções aquosas indicadas usando 25% por volume do volume de extração (a menos que indicado de outro modo). As soluções produto foram secas sobre sulfato de sódio anidro antes da filtração, e a evaporação dos solventes foi sob pressão reduzida em um evaporador rotativo e observadas como solventes removidos a vácuo. Cromatografia de coluna Flash [Still et al, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] foi conduzida usando Sílica gel 60 (Merck KGaA, 0,040-0,063 mm, 230-400 mesh ASTM) e uma proporção sílica gel:material bruto de aproximadamente 20:1 a 50:1, a menos que afirmado de outro modo. A hidrogenólise foi feita à pressão indicada ou à pressão ambiente.

Os espectros de RMN foram registrados em um espectômetro Bruker AVANCE 400 operando a 400 MHz para ^1H RMN e 100 MHz para ^{13}C -RMN. Os espectros de RMN são obtidos como soluções de CDCl_3 (relatados em ppm), usando clorofórmio co-

mo o padrão de referência (7,26 ppm e 77,14 ppm) ou CD₃OD (3,3 e 49,3 ppm), ou DMSO-d₆ (2,50 e 39,5 ppm) ou um padrão interno de tetrametilsilano (0,00 ppm) quando apropriado. Outros solventes de RMN foram usados na medida do necessário.

5 Quando multiplicidades de pico são relatadas, as seguintes abreviações são usadas: s = singlete, d = duplete, t = triplete, q = quartete, m = multiplete, br = ampliado, dd = duplete de dupletes, dt = duplete de tripletes. As constantes de acoplamento, quando dadas, são relatadas em Hertz.

10 Os espectros de massa foram obtidos usando-se LC/EM tanto em ESI ou APCI. Nenhum dos pontos de fusão é corrigido.

Todos os produtos finais tiveram mais do que 90% de pureza (por HPLC a comprimentos de onda de 254 nm e/ou
15 220 nm). Condições de HPLC analítico para avaliação da pureza: Xterra(R) RP18 3,5 µm 4,6 x 20mm IS coluna; 2,0 mL/min, gradiente 5-65% B durante 4 min, então 65-95%b durante 1 min e 95%B por mais 0,1 min; Solvente A: H₂O com 0,1% ácido trifluoracético (TFA); Solvente B: acetonitrila com 0,1% TFA.

20 Os seguintes exemplos pretendem ilustrar as modalidades divulgadas e não são devem ser considerados como sendo limitações às mesmas. compostos adicionais, outros do que aqueles descritos abaixo, podem ser preparados usando a seguinte descrição esquema reacional ou variações ou modifica-
25 ções apropriadas dos mesmos.

Síntese

Os esquemas I e II ilustram os procedimentos usados para o preparo de compostos de fórmula Ib, onde X e Y

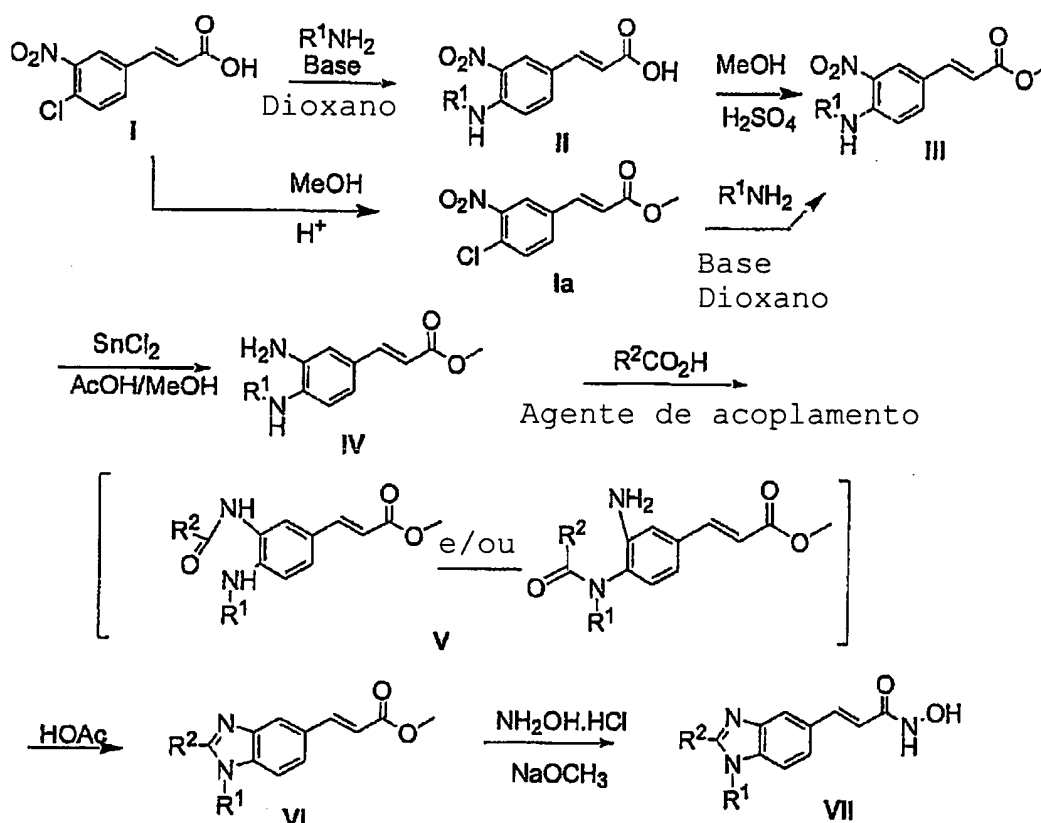
são átomos de hidrogênio, compostos (VII) de fórmula Ia podem ser preparados por procedimentos análogos, por exemplo, pelo escolha de materiais de partida apropriados. Por exemplo, no caso de Z ser $-\text{CH}=\text{CH}-$ e ligado à posição C5 na fórmula Ib, tal composto(s) pode ser sintetizado por métodos análogos ilustrados no Esquema I e II começando com um ácido cinâmico substituído (por exemplo, ácido trans-3-nitro-4-cloro- cinâmico), componente amina apropriada (R^1NH_2), componente ácido carboxílico ($\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$, Esquema I) ou aldeído (10 R^2CHO , Esquema II), e hidroxilamina ou N-alquila hidroxilamina apropriadas (NHR^3OH onde R^3 é definido como acima na fórmula Ia).

Especificamente, os compostos de hidroxamato de Fórmula Ib podem ser sintetizados pela via sintética demonstrada no esquema I. A reação de ácido trans-4-cloro-3-nitrocinâmico (I) com uma amina R^1NH_2 na presença de uma base (por exemplo, trietilamina) em um solvente apropriado (por exemplo, dioxano) deu (II). O tratamento de (II) em metanol sob catálise ácida (por exemplo, ácido sulfúrico) resultou em esterificação para fornecer (III). Alternativamente, o ácido carboxílico (I) pode ser esterificado a metil éster (Ia) e então o cloreto foi substituído pelo componente amina apropriado R^1NH_2 para dar composto (III). O grupo nítro de (III) pode ser reduzido por agente redutor apropriado (25 por exemplo, cloreto de estanho (II)) e a fenilenediamina resultante (IV) foi acoplada com um ácido $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$ para dar a amida (V) que foi em seguida ciclizada em um solvente apropriado (por exemplo, ácido acético) para dar benzimidazol

(VI) (J. Med. Chem. 2001, 44, 1516-1529). os compostos de hidoxamato (VI) foram obtidos a partir de metil éster (VI) por um método sintético conhecido (J. Med. Chem., 2002, 45, 753-757).

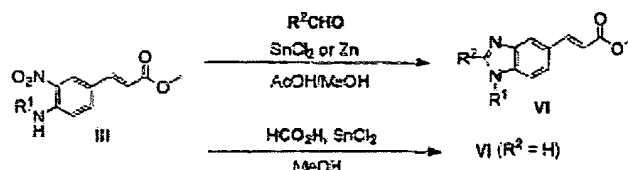
5

Esquema I



Alternativamente, como mostrado no esquema II, o composto (VI) foi preparado pela reação com um componente aldeído apropriado R^2CHO na presença de um agente redutor de grupo nitro (por exemplo, cloreto de estanho (II), ou pó de zinco) em um reator (Tetrahedron Letters, 2000, 41, 9871-9874). Ácido fórmico foi usado para preparar o composto (VI) quando $R^2 = H$.

Esquema II



Em ambos os Esquemas I & II, o anel benzimidazol pode ser construído por uma etapa de ciclização envolvendo tanto um aldeído ou um ácido carboxílico. As seguintes etapas reacionais 1-4 se referem ao uso de ácido carboxílico para a ciclização de (IV) através de (V) para formar derivados benzimidazol (VI), seguido pela conversão de éster (VI) ao hidroxamato (VII). Para ciclização em um reator de (III) a (VI), veja os procedimentos como Exemplo 1.

Etapa 1: Redução de grupo nitro

A uma solução pré-agitada de material de partida (III, 1,0 mmol) em 50 mL de co-solvente (ácido acético glacial: metanol 2:8), cloreto de Estanho foi acrescentado (5,0 mmol). A solução resultando foi aquecida a 55°C durante a noite e então resfriado à temperatura ambiente. O solvente foi removido e a mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio a pH 8. O produto bruto foi extraído com diclorometano (20 mL) por três vezes. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com água (15 mL) duas vezes e salmoura (15 mL) uma vez e ainda secos sobre Na₂SO₄ por 1 hora. Foram filtrados e concentrados; o produto diamina (IV) foi purificado por cromatografia flash.

Etapa 2: Formação de Amida

A uma solução pré-agitada de ácido carboxílico

(1,1 mmol), produto diamina (IV, 1,0 mmol) e PyBOP (1,1 mmol) em 10 mL de diclorometano seco, foi acrescentado DIEA (3,0 mmol) através de um seringa. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. O produto amida
 5 (V) foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel.

Etapa 3: Ciclização

O produto amida (V), obtido na etapa 2, foi tratado com 5 mL de ácido acético glacial, a solução resultando foi aquecida a 75°C por 24 horas. Após resfriar à ta, o sol-
 10 vente foi removido sob vácuo para dar produto (VI) quase quantitativamente.

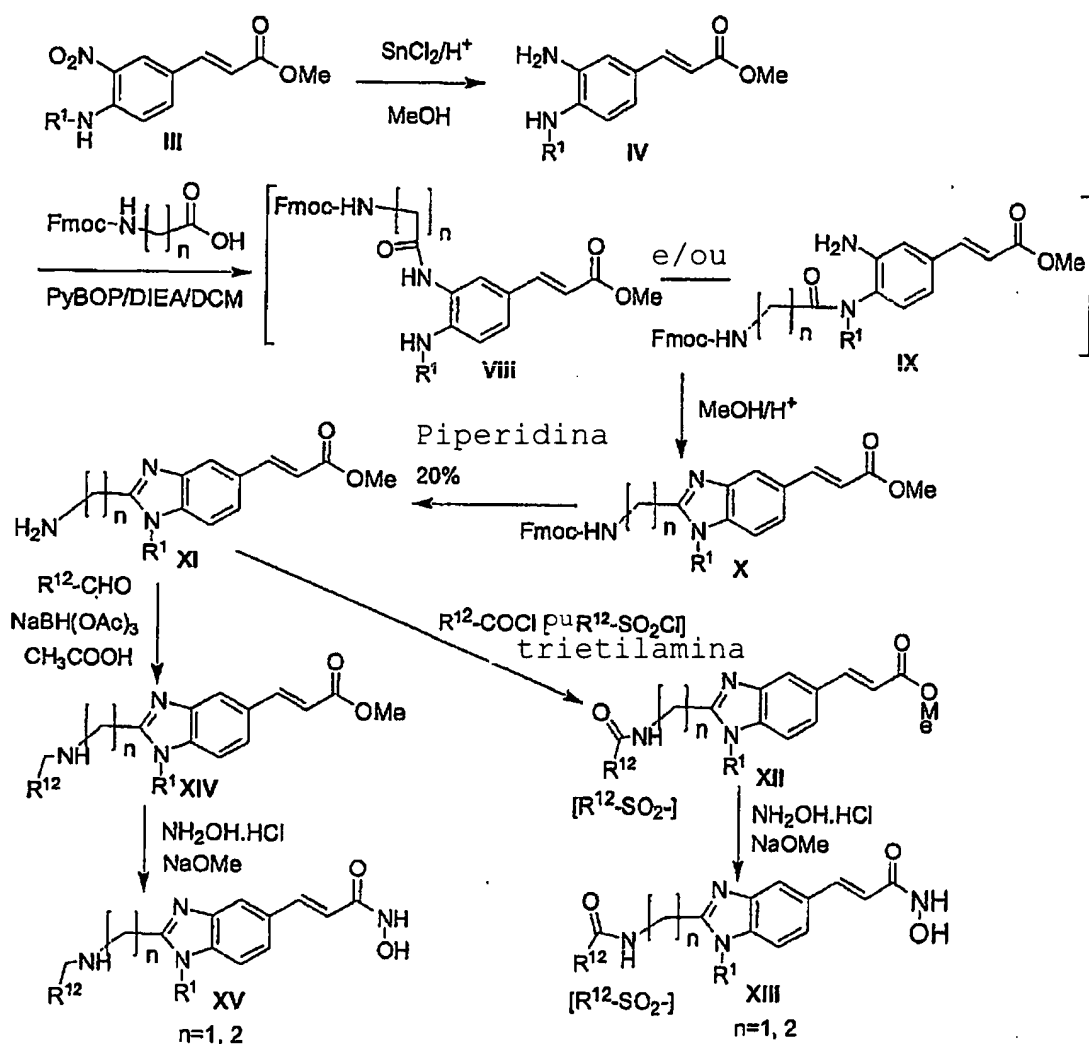
Etapa 4: Formação de Ácido Hidroxâmico

A uma solução agitada de éster (VI) e $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (10 equiv.) em MeOH (0,5 M) foi acrescentado solução de NaO-
 15 Me (20 equiv.) a -78°C. A mistura reacional foi então deixada aquecer lentamente à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por LC/EM e foi completa em cerca de 15-60 min. 1N HCl foi então adicionado lentamente na mistura reacional a 0°C. O produto desejado foi separado por HPLC preparativo
 20 de fase reversa e a frações contendo o produto desejado foram liofilizadas. O produto hidroxamato (VI) foi obtido como sal TFA (rendimento do isolado varia entre 40 - 70%).

O esquema III ilustra um outro procedimento alternativo usado para o preparo de compostos de fórmula Ib, onde
 25 X e Y são átomos de hidrogênio e R^2 é selecionado a partir do grupo $\text{R}^{11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{N}(\text{R}^{12})\text{SO}_2\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}-$ e heteroalquila. Por exemplo, no caso de Z ser $-\text{CH}=\text{CH}-$ e ligado

na posição C5 na fórmula Ib, tal composto(s) (XIII) pode ser sintetizado por métodos análogos ilustrados no esquemas I & começando com apropriados (III), aminoácidos protegido por Fmoc apropriados, cloretos ácidos ou aldeídos apropriados, e 5 hidroxilamina.

Esquema III



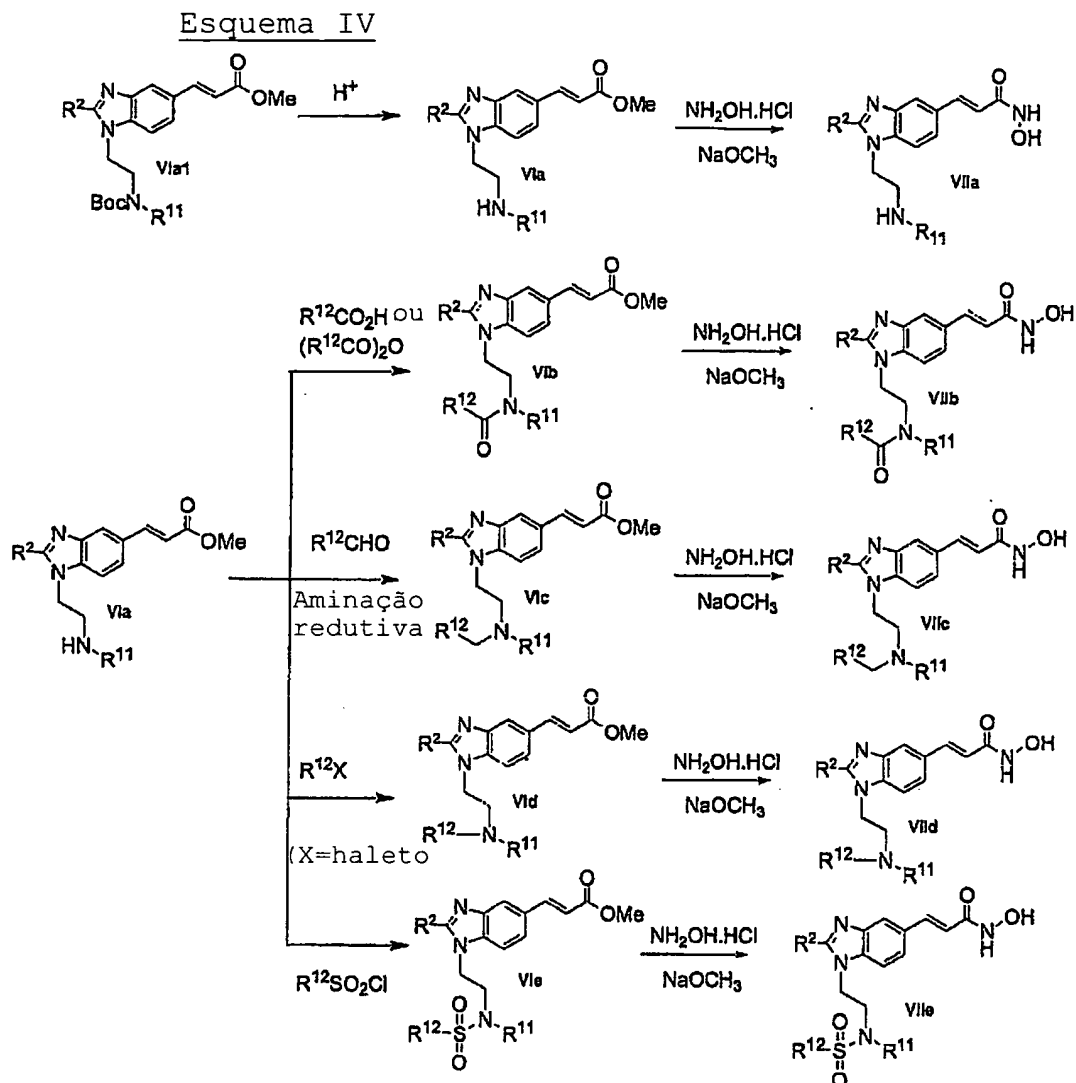
Mais especificamente, por exemplo, os compostos de hidoxamato de Fórmula Ib, onde X e Y são átomos de hidrogênio, R² é selecionado a partir do grupo R¹¹S(O)R¹³-,

$R^{11}S(O)2R^{13}-$, $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13}-$, $R^{11}SO_2N(R^{12})R^{13}-$, $R^{11}N(R^{12})C(O)R^{13}-$,
 $R^{11}N(R^{12})SO_2R^{13}-$, $R^{11}N(R^{12})C(O)N(R^{12})R^{13}-$ e heteroalquila; e Z é
 ligada a posição C5, pode ser sintetizado pela via sintética
 demonstrada no esquema III. O intermediário (III) apropriado
 5 foi reduzido com cloreto de estanho às diaminas correspon-
 dentes (IV). A reação de acoplamento com aminoácidos prote-
 gidos protegidos por Fmoc na presença de PyBOP deu o(s) pro-
 duto(s) de acoplamento (VIII) e/ou (IX). Sem separação adi-
 cional, (VIII) e/ou (IX) foram submetidos à ciclização sob
 10 condições ácidas e renderam benzimidiazol (X). O intermediá-
 rio chave (XI) pode ser obtido pelo tratamento de (X) com
 20% piperidina. Tratamento de (XI) com um cloreto ácido a-
 apropriados ou um cloreto de sulfonila apropriado deu (XII) e
 os compostos alvo (XIII) foram obtidos pelo uso de método
 15 similar descrito no esquema I.

Quando (XI) foi reagido com um aldeído apropriado
 sob condições de redução ($NaBH(OAc)_3/CH_3CO_2H$), (XIV) foi ob-
 tido e pode ser transformado ao derivados de hidroxamato
 correspondente (XV) pelos mesmo métodos descritos acima.

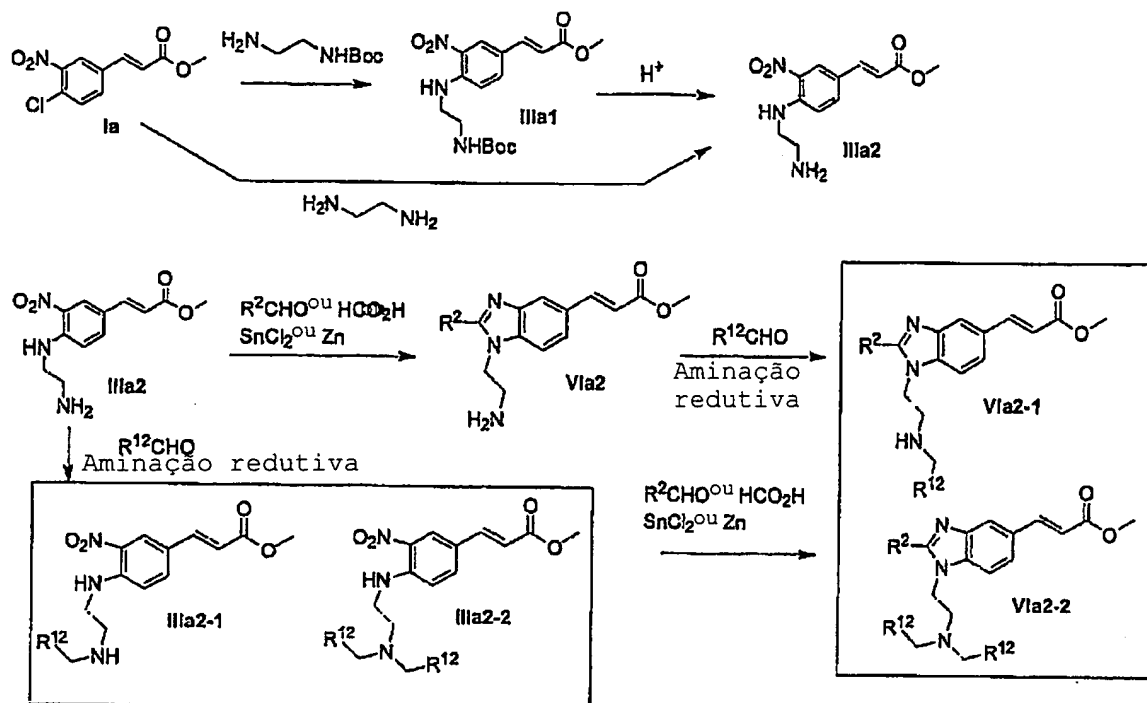
20 O esquema IV ilustra algumas reações para ainda
 modificar a cadeia lateral R^1 . Se a cadeia lateral R^1 con-
 tained um grupo protetor assim como Boc em composto (VIa1),
 poderia ser removido antes converter ao ácido hidroxâmico
 final (VIIa). O intermediário (VIa) poderia ser modificado
 25 por acilação, alquilação redutiva, alquilação ou sulfonila-
 ção para formar novos análogos (VIIb, VIIc, VIId e VIIe) a-
 través de novos intermediários (VIb, VIc, VId e VIe). Os mé-
 todos descritos acima foram também aplicados a R^1

=heterociclos, por exemplo, R^1 =N-Boc-piperidin-3-ila, N-Boc-piperidin-4-ila e N-Boc-pirrolidin-3-ila.



O esquema V ilustra alguns métodos alternativos para preparar (VIa) e (VIc). A amina primária (IIa2) foi preparada tanto a partir de (Ia) como via (IIIa1). A derivatização do grupo amina (por exemplo, aminação redutiva) poderia ser executada tanto a partir de (IIIa2) ou (VIa2). Os produtos, ou seja, (IIIa2-1) e (VIa2-1), poderiam ser ainda derivatizados (por exemplo, aminação redutiva do amina secundária).

Esquema V



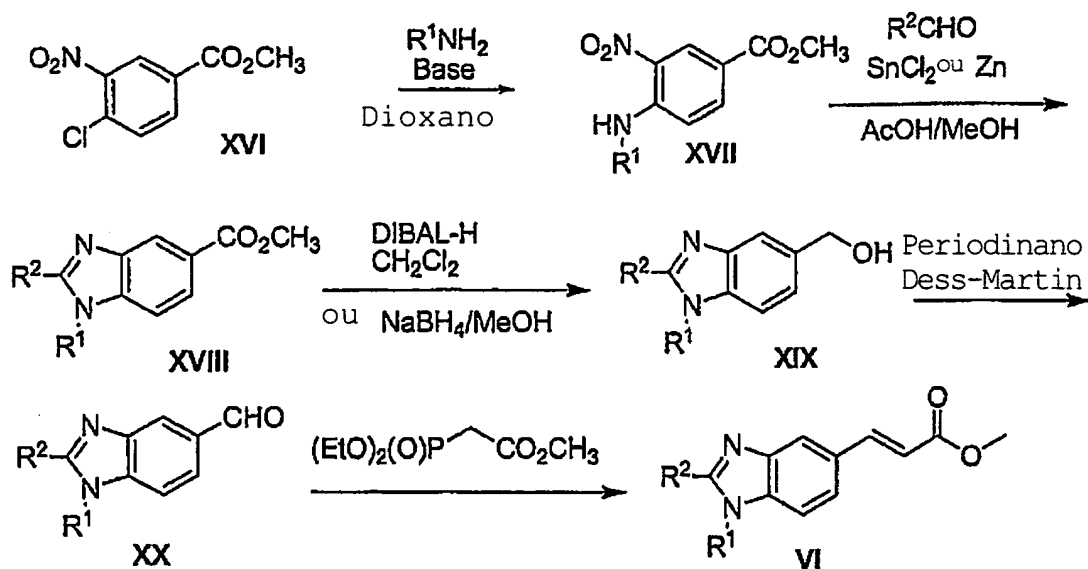
Os esquemas VI e VII ilustram alguns métodos alternativos para preparar (VI) pela formação do anel benzimidazol primeiro e introduzindo a ligação dupla posteriormente.

5 Em Esquema VI, composto (XVI) foi reagido com uma amina R^1NH_2 na presença de uma base (por exemplo, trietilamina) em um solvente apropriado (por exemplo, dioxano) para dar (XVII). O anel benzimidazol (XVIII) foi formado pela reação de composto (XVII) com aldeído R^2CHO na presença de um

10 agente redutor de grupo nitro (por exemplo, cloreto de estanho (II), pó de zinco ou outros agentes redutores apropriados) em um reator. O éster (XVIII) foi convertido ao aldeído (XX) através de um processo de redução e oxidação. Finalmente, (VI) foi obtido pela reação do aldeído (XX) com um rea-

15 gente de Wittig ou Wittig-Horner.

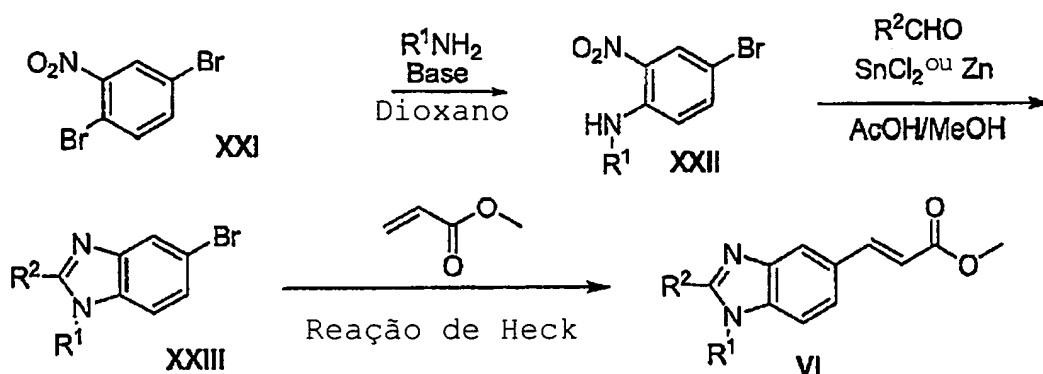
Esquema VI



INSERIR FIGURA DA PÁG 82

No Esquema VII, o composto (XXI) foi reagido com uma amina R^1NH_2 na presença de uma base (por exemplo, trietilamina) em um solvente apropriado (por exemplo, dioxano) para dar (XXII). O anel benzimidazol (XXIII) foi formado pela reação de composto (XXII) com aldeído R^2CHO na presença de um agente redutor de grupo nitro (por exemplo, cloreto de estanho (II), pó de zinco ou outros apropriados agente redutor) em um reator. Finalmente, o brometo (XXIII) foi convertido a (VI) sob a condição de reação de Heck.

Esquema VII



As seguintes preparações e exemplos são dados para permitir que aqueles versados na técnica entendam mais claramente e pratiquem a matéria dos mesmos. Eles não deveriam ser considerados como limitantes do escopo da divulgação, mas meramente como sendo ilustrativos e representativos dos mesmos.

Preparação de intermediários III

O Composto (III) foi preparado tanto a partir de (I) através de (II) como a partir de (I) através de (Ia) (Esquema I e V). os seguintes são exemplos de (III).

Intermediário 1

Metil éster de ácido 3-[4-(2-Dimetilamino-etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico

Uma mistura de metil éster de ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (Ia, 0,658 g, 2,72 mmol), N,N-dimetiletilenediamina (0,90 mL, 8,20 mmol) e trietilamina (1,2 mL, 8,6 mmol) em dioxano (20 mL) foi aquecida a 80°C por 5h. A solução foi evaporada e o resíduo foi acrescentado DCM e aquoso Na₂CO₃. Os extratos de DCM (x3) foram concentrados e o resíduo foi acrescentado EtOAc-hexano. O sólido vermelho resultante foi filtrado para dar o composto título

(0,672 g, 84,2%). Pureza HPLC a 254 nm: 99,2%, tR =1,59 min. LCMS (ESI) m/z: 294 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CDCl₃ + CD₃OD) δ 8,21 (1H, d, J =2,1 Hz), 7,56 (1H, dd, J =9,0, 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, J =16,0 Hz), 6,81 (1H, d, J =9,0 Hz), 6,20 (1H, d, J =15,9 Hz), 3,70 (3H, s), 3,34 (2H, t, J =6,5 Hz), 2,56 (2H, t, J =6,4 Hz), 2,23 (6H, s); ¹³C RMN (CDCl₃ + CD₃OD) δ 167,3, 145,4, 142,6, 134,0, 131,1, 127,1, 121,3, 114,8, 114,0, 56,7, 51,1, 44,6, 40,1.

Intermediário 2

10 Metil éster de ácido 3-[4-(2-Dietilamino-etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico.

Sólido amarelo. LCMS (ESI) m/z: 322 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,73 (1H, t-como, J =4,3 Hz), 8,32 (1H, d, J =2,0 Hz), 7,62 (1H, dd, J =9,2, 2,0 Hz), 7,58 (1H, d, J =15,9 Hz), 6,85 (1H, d, J =9,0 Hz), 6,29 (1H, d, J =15,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,35 (2H, td, J =5,4,6,0 Hz), 2,77 (2H, t, J =6,2 Hz), 2,59 (4H, q, J =7,1 Hz), 1,07 (6H, t, J =7,1 Hz).

Intermediário 3

20 Metil éster de ácido 3-[4-(2-Etilamino-etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico

Sólido vermelho. LCMS (ESI) m/z: 294 ([M + H]⁺). ¹H RMN (DMSO-c/6) δ 8,49 (1H, t, J =6,1 Hz), 8,35 (1H, d, J =2,0 Hz), 7,96 (1H, dd, J =9,1, 1,9 Hz), 7,62 (1H, d, J =16,0 Hz), 7,20 (1H, d, J =9,1 Hz), 6,52 (1H, d, J =16,0 Hz), 3,75 (2H, td, J =6,5, 6,2 Hz), 3,70 (3H, s), 3,08 (2H, t, J =6,5 Hz), 2,93 (4H, q, J =7,2 Hz), 1,17 (6H, t, J =7,2 Hz).

Intermediário 4

Metil éster de ácido 3-[4-(2-Isopropilamino-

etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico

Sólido vermelho. LCMS (ESI) m/z: 308 ([M + H]⁺). ¹H RMN (DMSO-c/6) δ 8,58 (1 H, t, J =5,6 Hz), 8,33 (1H, d, J =2,0 Hz), 7,94 (1H, dd, J =9,1, 1,9 Hz), 7,60 (1H, d, J =16,0 Hz), 7,14 (1H, d, J =9,2 Hz), 6,49 (1H, d, J =16,0 Hz), 3,70 (3H, s), 3,56 (2H, mascarado por pico de água, identificados por COSY), 3,10 (1H, septeto, J =6,4 Hz), 2,94 (2H, t, J =6,2 Hz), 1,10 (6H, d, J =6,4 Hz).

Intermediário 5

10 Metil éster de ácido 3- [4- (3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico.

Sólido vermelho. LCMS (ESI) m/z: 336 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,73 (1H, br s ou t), 8,33 (1H, d, J =2,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J =8,9, 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J =16,1 Hz), 6,88 (1H, d, J =9,1 Hz), 6,28 (1H, d, J =15,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,21 (2H, d, J =4,6 Hz), 2,36 (2H, s), 2,34 (6H, s), 1,04 (6H, s).

Intermediário 6

20 Metil éster de ácido 3- [4- (2- Diisopropilamino-etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico

Sólido amarelo. LCMS (ESI) m/z: 350 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,76 (1H, t-como, J =4,3 Hz), 8,32 (1H, d, J =2,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J =8,3, 2,7 Hz), 7,58 (1H, d, J =15,8 Hz), 6,85 (1H, d, J =9,0 Hz), 6,29 (1H, d, J =15,9 Hz), 3,79 (3H, s), 3,31 (2H, td, J =5,3, 6,1 Hz), 3,08 (2H, septeto, J =6,6 Hz), 2,84 (2H, t, J =6,2 Hz), 1,07 (12H, d, J =6,6 Hz).

Intermediário 7

Metil éster de ácido 3-[4-(2-Metilamino-etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico

Sólido vermelho. LCMS (ESI) m/z: 280 ($[M + H]^+$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,54 (1H, t-como, $J = 4,2$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,31 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,45 (2H, td, $J = 5,8, 5,6$ Hz), 2,96 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 2,50 (3H, s).

Intermediário 8

10 Metil éster de ácido 3-[4-(2-terc-Butoxicarbonilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (IIIa1)

Etapa 1:

Uma suspensão de ácido trans-4-cloro-3-nitrocínâmico (I, 5,057 g, 22,22 mmol) em MeOH (40 mL) e DCM (20 mL) foi agitada e resfriada em um banho de gelo seco/acetona. $SOCl_2$ (1,0 mL, 13,8 mmol) foi acrescentado à mistura acima. O banho de gelo seco foi removido, então a mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada a 40°C até a reação completa. A solução foi evaporada à secua a um sólido amarelo opaco (5,364 g, 99,9%). Pureza HPLC a 254 nm: 99,5%; $t_R = 2,96$ min. LCMS (ESI) m/z: 210 e 212 (sinal muito fraco, $[M+H-MeOH]^+$).

Etapa 2:

25 Uma mistura de metil éster de ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (Ia, 0,243 g, 1,00 mmol), N-Boc-etilenediamina (0,316 mL, 2,0 mmol) e trietilamina (0,50 mL, 3,59 mmol) em dioxano (7 mL) foi aquecida a 80°C por aproximadamente 80 h. A solução foi evaporada e o resíduo foi a-

crescentado MeOH. O resultante sólido foi filtrado e lavado com MeOH. Metil éster de ácido 3-[4-(2-terc-Butoxicarbonilamino-etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico (IIIa1) foi obtido como sólido amarelo claro (0,193 g, 52,6%). Pureza HPLC a 254 nm: 96,0-98,1%; tR =3,27 min. LCMS (ESI) m/z: 366 ([M + H]⁺), 310 (M+H-56), 266 (M+H-Boc). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,41 (1 H, br t similar, NHAr), 8,31 (1H, d, J =1,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J =9,0, 1,7 Hz), 7,57 (1H, d, J =16,0 Hz), 6,98 (1 H, d, J =8,9 Hz), 6,30 (1H, d, J =15,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,52 (2H, m), 3,45 (2H, m), 1,45 (9H, s); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 166,9, 155,7, 145,8, 142,3, 134,1, 131,5, 127,1, 121,8, 115,4, 113,9, 79,5, 51,2, 42,7, 39,1, 27,9.

Intermediário 9

Metil éster de ácido 3-[4-(2-Amino-etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico (IIIa2)

Método 1:

Remover grupo protetor Boc a partir de (IIIa1) sob condição acídica: 1) HCl/MeOH; 2) TFA/DCM.

Método 2:

Ao éster (Ia, 2,47 g, 10,2 mmol) em dioxano (102 mL, 0,1 M) foi acrescentada etilenediamina (Merck. Produto no. 8,00947, 2,04 mL, 30,6 mmol) seguido por trietilamina (2,8 mL, 20,47 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 90°C e agitada por 20 horas. O término da reação foi confirmado pelo uso de HPLC (onde o produto IIIa2 tR =1,6 min, material de partida Ia tR =3,1 min). Com o término, o solvente foi removido e o bruto foi dissolvido em DCM. A solução foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. O

filtrado após remoção do solvente deu o composto título III-a2, Rendimento = 98 %, LCMS m/z: 266 ($[M+H]^+$).

Exemplo 1

Preparação de 3- [1- (3- Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (1)

O composto título (1) foi preparado de acordo com Esquema 1 e II, pelo uso de materiais de partida apropriados.

Etapa 1:

10 A uma solução pré-agitada de ácido trans-4-cloro-3-nitrocínâmico (I, 11g, 48 mmol) em dioxano (200 mL) foi acrescentada trietilamina (20 mL, 126 mmol), seguido por 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamina (20 mL, 143 mmol). A mistura reacional foi deixada agitar a 100°C por 1-2 dias
15 até que todo o material de partida foi totalmente convertido. Então, o solvente foi removido sob vácuo seguido pela adição de H₂O (250 mL) para dissolver o resíduo. HCl concentrado foi acrescentado até pH = 1 com precipitação laranja. A suspensão foi filtrada e o resíduo foi lavado com H₂O diversas
20 vezes para obter (II) como sólido laranja (13 g, 84%). LCMS (ESI) m/z: 322 ($[M+H]^+$).

Etapa 2:

O composto (II, 13 g, 40,5 mmol) foi dissolvido em MeOH (250 mL.) seguido pela adição de concentrado H₂SO₄ (5
25 mL). A mistura reacional foi deixada agitar a 80°C por 18 h. O solvente foi removido sob vácuo e H₂O (250 mL) foi acrescentado para dissolver o resíduo. Na₂CO₃ foi acrescentado até pH = 8-9, em seguida, MeOH foi acrescentado e agitado

por 1 hora. Então, a suspensão foi filtrada sob vacuo e o resíduo foi lavado com H_2O diversas vezes para obter éster (III) como sólido laranja (10 g, 74%). LCMS (ESI) m/z : 336 ($[M+H]^+$).

5 Etapa 3:

A uma solução agitada de éster (III, 1 equiv) e $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (5 equiv) em AcOH e MeOH (0,2 M, 1:9 mistura) foi acrescentado 3,3-dimetil butiraldeído (1,5 equiv). A mistura resultante foi aquecida a $45^\circ C$ com agitação. O progresso da
10 reação foi monitorado por LC/EM. Quando a reação foi completa, o solvente foi removido sob pressão reduzida a $30-35^\circ C$. Ao resíduo resultante, 20 mL de água e 20 mL de acetato de etila foram adicionados à temperatura ambiente, o valor de pH da mistura foi cuidadosamente ajustado a 9-10 por adição
15 de concentrado $NH_3 \cdot H_2O$. a mistura foi agitada por meia hora, seguido por centrifugação se necessário para separadar a orgânica camada. A orgânica camada foi coletada. A fase aquosa e o resíduo (precipitado sólido oleoso) foram extraídos outras 3 vezes mais com acetato de etila como descrito acima.
20 O conteúdo orgânica combinado foi seco sobre sulfato de sódio, filtrado e evaporado à secura. O resultante resíduo oleoso foi purificado por cromatografia de coluna Flash (rendimento isolado de produto ciclizado (VI) varia entre 50-90%). LCMS (ESI) m/z : 386 ($[M+H]^+$).

25 Etapa 4:

A uma solução agitada de éster (VI) e $NH_2OH \cdot HCl$ (10 equiv.) em MeOH (0,5M) foi acrescentado NaOMe (20 equiv.) a $-78^\circ C$. A mistura reacional foi então deixada aquecer

lentamente à temperatura ambiente. a reação foi monitorada por LC/EM e foi completa em cerca de 15 min. HCl 1N foi então adicionado lentamente na mistura reacional a 0°C. O produto desejado foi separado por HPLC preparativo e as frações
 5 contendo o produto desejado foram liofilizadas. O produto (VII) foi obtido como sal TFA (o rendimento isolado varia entre 40-70%). Pureza HPLC a 254 nm: 100%, t_R = 0,78 min. LCMS (ESI) m/z : 387 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,05 (15H, s), 2,91 (6H, s), 2,92 (2H, s), 3,32 (2H, bs), 4,35 (2H, s),
 10 6,49 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,76 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,85 (1H, s), 9,22 (1H, bs), 10,72 (1H, bs); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,6, 154,2, 138,0, 135,3 (br), 134,7, 131,5, 122,8, 119,2, 115,2, 114,0, 66,5, 51,1, 46,7, 38,4, 38,3, 33,6, 29,1, 22,8.

15 Exemplo 2

Preparação de 3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxiacrilamida (2) O composto título (2) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 100%,
 20 t_R = 0,54 min. LCMS (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,05 (6H, s), 1,40 (6H, d, J = 6,36 Hz), 2,92 (6H, s), 3,36 (2H, s), 3,58 (1H, m, J = 6,4 Hz), 4,44 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz),
 25 7,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (1H, s), 9,71 (1H, bs), 10,80 (1H, bs).

Exemplo 3

Preparação de 3- [2-butil-1- (3-dimetilamino-2,2-

dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida

(3) O composto título (3) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Rendimento: 74 mg como sal TFA. Pu-

5 reza HPLC a 254 nm: 99,0%, tR = 0,89 min. LCMS (ESI) m/z: 373 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,55 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,24 (2H, sobreposto com CD₂HOD), 3,00 (6H, s), 1,90 (2H, penteto, J = 7,2 Hz), 1,49 (2H, m), 1,21 (6H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,5 (br), 158,2, 139,8, 135,3, 135,1, 132,4, 126,4, 120,6 (br), 115,6, 114,3, 68,7, 53,5, 47,8 (Mex2), 39,5, 29,9, 27,2, 23,6 (Mex2), 23,3, 13,9.

Exemplo 4

15 Preparação de 3- [1- (3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfanil-etil) -1H-benzoimidazol-5-il] -N-hidróxi-acrilamida (4)

O composto título (4) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Rendimento: 17 mg como sal TFA. Pureza HPLC a 254 nm: 96,2%, tR = 0,75 min. LCMS (ESI) m/z: 391 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,60 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,49 (2H, s), 3,50 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,37 (2H, s), 3,03 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 (6H, s), 2,18 (3H, s), 1,25 (6H, s); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 163,7, 154,6, 138,2, 133,9, 132,8, 132,5, 124,1, 118,2, 113,3, 113,2, 66,7, 51,5, 45,9 (Mex2), 37,6, 29,9, 26,2, 21,7

(Mex2), 13,7.

Exemplo 5

Preparação de 3- [1- (3- Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (6)

O composto título (6) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 96,2%, t_R = 0,82 min. LCMS (ESI) m/z : 373 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6):

10 δ 10,80 (1H, s), 9,47 (1H, s), 7,93 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,62 (1 H, 6, J = 15,5 Hz), 6,54 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 4,39 (2H, s), 3,33 (2H, s), 2,97 (2H, d, J = 7,26 Hz), 2,92 (6H, s), 2,35 (1H, qn), 1,09 (6H, s), 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz).

15

Exemplo 6

Preparação de 3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (7)

O composto título (7) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,0%, t_R = 0,56 min. LCMS (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6): δ

20 10,81 (1 H, s), 10,13 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1 H, 6, J = 8,6 Hz), 7,61 (1 H, 6, J = 15,8 Hz), 6,53 (1H, 6, J = 15,8 Hz), 4,72 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,30

25 (2H, d), 2,93 (2H, 6, J = 7,2 Hz), 2,27 (1 H, m), 1,24 (6H, t, J = 7,2 Hz), 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz) ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 162,7, 158,5, 158,2, 155,2, 138,4, 133,9, 131,0, 123,0, 118,6, 116,0, 111,6, 48,8, 46,8, 34,1, 27,1, 22,2, 8,5.

Exemplo 7Preparação de 3- [2- butil-1-(2-dietilamino-etil)-
1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (8)

O composto título (8) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Rendimento: 61 mg (20% em duas etapas) como sal TFA. Pureza HPLC a 254 nm: 98,1%, t_R = 0,59 min. LCMS (ESI) m/z: 359 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,94 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,96 (2H, sobreposto com DHO, identificados por COSY), 3,69 (2H, t-como, J = 7,6 Hz), 3,44 (4H, q, J = 7,6 Hz), 3,26 (2H, t, J = 7,9 Hz), 1,94 (2H, penteto, J = 7,5 Hz), 1,57 (2H, m), 1,40 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,5, 157,7, 140,0, 134,8, 134,0, 133,8, 126,5, 119,9, 115,1, 113,6, 50,2, 48,7 (2C), 40,5, 29,4, 26,6, 23,3, 13,9, 8,9 (2C). (TFA pico 163,4, 163,0, 162,7, 162,3; 122,3, 119,5, 116,6).

O sal dicloridrato de 8 foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 50, Etapa 4 e 5, pelo uso de materiais de partida apropriados. ¹H RMN (DMSO-αfe) δ 11,79 (brs, 1 H), 10,92 (very br s, 1H), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,01 (2H, t-como, J = 7,7 Hz), 3,48 (2H, m), 3,30-3,19 (6H, m), 1,87 (2H, penteto, J = 7,8 Hz), 1,47 (2H, sexteto, J = 7,5 Hz), 1,29 (6H, t, J = 7,2 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 162,3, 156,0, 137,3 (CH), 132,8, 132,3, 132,0 (br, identifi-

cados por HMBC), 124,7 (CH), 120,2 (CH), 113,1 (2xCH), 48,2, 46,3, 39,0, 28,1, 25,0, 21,7, 13,6, 8,3.

Exemplo 8

Preparação de 3- [2- but-3-enil-1-(3-dimetilamino-
5 2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrila-
mida (9)

O composto título (9) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 98,3 %; tR
10 =0,52 min; LCMS (ESI) m/z: 369 ([M +H]⁺). ¹H RMN (DMSO-c/6) δ 9,49 (brs, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 2H), 6,52 (d, J =15,79 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,26 (t, J =7,24 Hz, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,88 (t, J =2,54 Hz, 1 H), 2,81 (dt, J =2,48, 7,70 Hz, 2H), 1,09 (s, 6H); ¹³C RMN (DMSO-cfe)
15 δ 162,8, 155,3, 138,4, 138,0, 135,9, 130,5, 122,3, 118,4, 117,8, 116,4, 114,9, 112,9, 111,9, 82,8, 72,3, 66,9, 50,9, 46,7, 25,8, 22,8, 16,2.

Exemplo 9

Preparação de 3-[2-but-3-enil-1-(3-dimetilamino-
20 2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrila-
mida (10)

O composto título (10) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99 %; tR
25 =0,80 min; LCMS (ESI) m/z: 371 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,95 (d, J =8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, J =8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J =15,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J =15,8 Hz, 1H), 5,94-5,84 (m, 1H), 5,10 (dd, J =1,4, 17,1 Hz, 1H), 5,03 (dd,

J =1,1, 10,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,32 (t, J =7,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,66 (q, J =7,5 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 165,7, 157,6, 140,2, 136,3, 135,9, 134,7, 134,5, 125,9, 120,2, 117,9, 115,2, 103,6, 68,8, 53,4, 39,6, 32,0, 27,2, 23,7.

Exemplo 10

Preparação de 3-[2-but-3-enil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (11)

O composto título (11) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. HPLC: 99,4 %; t_R =0,52 min; LCMS (ESI) m/z : 357 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,94 (d, J =8,7 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, J =8,3 Hz, 1 H), 7,50 (d, J =15,87 Hz, 1 H), 6,46 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 5,96-5,86 (m, 1 H), 5,13 (dd, J =1,4, 17,1 Hz, 1 H), 5,05 (dd, J =1,1, 10,2 Hz, 1 H), 4,93 (t, J =7,9 Hz, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 6H), 2,65 (q, J =7,6 Hz, 2H), 1,35-1,32 (m, 6H); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 165,8, 157,0, 140,5, 136,6, 135,9, 134,6, 134,2, 126,1, 119,5, 117,7, 116,0, 113,3, 50,4, 40,4, 31,7, 26,7, 9,1.

Exemplo 11

Preparação de 3-[2-but-3-inil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (12)

O composto título (12) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. HPLC: 99,6 %; t_R =0,37 min; LCMS (ESI) m/z : 355 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,82 (d, J =8,7 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,58 (d, J =8,5 Hz, 1 H), 7,31 (d, J

=15,8 Hz, 1 H), 6,31 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 4,87-4,79 (picos mascarados), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,37 (t, J =7,1 Hz, 2H), 3,24 (q, J =7,2 Hz, 4H), 2,73 (dt, J =2,4, 6,9 Hz, 2H), 2,30 (t, J =2,5 Hz, 1 H), 1,21 (t, J =7,2 Hz, 6H); ^{13}C RMN (CD_3OD)
 5 δ 165,9, 156,1, 140,9, 138,1, 135,2, 133,4, 125,6, 118,8, 117,0, 112,8, 82,4, 72,1, 50,6, 40,2, 26,7, 26,4, 17,3, 9,1.

Exemplo 12

Preparação de 3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-(3,3,3-triflúor-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-
 10 hidróxi-acrilamida (13)

O composto título (13) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 96,5 %; tR =0,80 min; LCMS (ESI) m/z: 413 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15 Exemplo 13

Preparação de 3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(3,3,3-triflúor-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
 (14)

O composto título (14) foi preparado de acordo com
 20 os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 96,4%; tR =1,37 min; LCMS (ESI) m/z: 399 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,25 (6H, t), 2,96 (2H, m), 3,31 (6H, m), 3,44 (2H, m), 4,72 (2H, m), 6,51 (1 H, m), 7,51 (2H, m), 7,65 (1 H, m), 7,83 (1H, m),
 25 10,45 (1 H, bs).

Exemplo 14

Preparação de 3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (15)

O composto título (15) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos em Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 98,1%; t_R = 0,48 min; LCMS (ESI) m/z : 361 ($[M+H]^+$).

5 Exemplo 15

Preparação de 3- [1- (3- Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (16)

10 O composto título (16) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 99,5%; t_R = 0,30 min; LCMS (ESI) m/z : 331 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,13 (6H, s), 2,78 (2H, m), 2,89 (6H, s), 3,33 (2H, m), 4,42 (3H, s), 6,57 (1 H, m), 7,57-7,69 (2H, m), 7,95 (2H, m), 9,68 (1
15 H, bs), 10,81 (1 H, bs).

Exemplo 16

Preparação de 3- [1- (2- Dietilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil) -1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (17)

20 O composto título (17) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,9%, t_R = 0,95 min. LCMS (ESI) m/z : 373 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,85 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 6,51 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 4,93 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,54 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,31 (4H, qt, J = 7,3 Hz), 3,10 (2H, s), 1,27 (6H, t, J = 7,3 Hz), 1,06 (9H, s); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 163,7, 153,3, 138,3, 133,1, 131,9, 124,5, 118,3,

117,1, 113,5, 111,8, 48,1, 39,1, 37,5, 32,9, 27,8, 7,1.

Exemplo 17

Preparação de N-Hidróxi-3- [1- (3-isopropilamino-
propil)-2- (3,3,3- triflúor-propil) -1H-benzoimidazol-5-il]-
 5 acrilamida (18)

O composto título (18) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 96,8%; t_R = 0,72 min. LCMS (ESI) m/z : 399 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,18 (6H, d), 2,07 (2H, m), 2,95 (4H, m), 3,27 (3H, m), 4,43 (2H, m),
 10 6,52 (1H, m), 7,55 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,65 (2H, bs).

Exemplo 18

Preparação de 3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-isopro-
 15 pilamino-etil) -1H-benzoimidazol-5-il] -N-hidróxi-acrilamida
(19)

O composto título (19) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 98,1%, t_R
 20 = 0,86 min. LCMS (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,86 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, s), 7,73 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 6,45 (1 H, d, J = 15,4 Hz), 4,83 (2H, t, J = 6,42 Hz), 3,52 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,36 (1 H, qt, J = 6,5 Hz), 3,13 (2H, s), 1,26 (6H, α , J = 6,2 Hz), 1,04
 25 (9H, s); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 161,2, 153,4, 138,3, 133,0, 124,4, 113,6, 112,0, 51,1, 41,8, 41,1, 37,3, 33,1, 27,8, 17,2.

Exemplo 19

Preparação de 3- [1- (2- Diisopropilamino-etil)-2-

(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (20)

O composto título (20) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 96,8%, tR = 0,94 min. LCMS (ESI) m/z: 400 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,86 (1 H, s), 7,80 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (1 H, [omí-cron], J = 8,6 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 6,52 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 4,96 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,84 (2H, m), 3,53 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,06 (2H, s), 1,38 (12H, d, J = 6,5 Hz), 1,05 (9H, s); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 160,2, 153,1, 138,2, 133,2, 131,9, 124,6, 113,5, 111,8, 54,9, 423,0, 40,5, 37,7, 33,0, 27,8, 16,3.

Exemplo 20

15 Preparação de 3- [1- (2- Diisopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (21)

O composto título (21) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 95,3%, tR = 0,76 min. LCMS (ESI) m/z: 387 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,85 (1 H, s), 7,71 (2H, s), 7,66 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 6,51 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 4,75 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,86 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,50 (2H, t, J = 8,6 Hz), 2,98 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,26 (1 H, m) 1,41 (12H, d, J = 6,3 Hz), 1,06 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Exemplo 21

Preparação de 3- [1- (3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acri-

lamida (22)

O composto título (22) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,9%; tR =1,24 min; LCMS (ESI) m/z: 399 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,22 (d, J =8,7 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,96 (d, J =8,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 6,68 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 5,69-5,59 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (t, J =7,3 Hz, 2H), 3,24 (s, 6H), 2,91 (q, J =6,8 Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,02 (t, J =7,5 Hz, 3H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,7, 157,9, 140,2, 135,8, 134,6, 134,5, 126,1, 125,9, 120,1, 115,2, 114,6, 68,7, 53,3, 47,9, 39,6, 27,6, 25,9, 23,7, 21,4, 14,4.

Exemplo 22

Preparação de 3- [1- (3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil) -1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (23)

O composto título (23) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 98,6%; tR =1,61 min; LCMS (ESI) m/z: 429 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,19 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,90 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, J =15,7 Hz, 1 H), 6,75 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 4,79 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,35-3,29 (m, 1 H), 3,23 (s, 6H), 2,52 (brs, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,36 (d, J =3,8 Hz, 6H), 1,12 (d, J =5,5 Hz, 3H), 1,02 (s, 6H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,6, 157,4, 139,9, 135,2, 135,1, 132,9, 126,4, 120,6, 115,7, 114,6, 68,6, 53,3, 51,4, 47,9, 39,7, 36,3, 31,9, 31,3,

30,2, 23,8, 22,3.

Exemplo 23

Preparação de 3- [2- Cicloexil-1- (3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (24)

O composto título (24) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,9%; tR =0,96 min; LCMS (ESI) m/z: 399([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,21 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,95 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 6,76 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 4,79 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 1 H), 3,22 (s, 6H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 3H), 1,78-1,59 (m, 3H), 1,41 (s, 6H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,7, 161,3, 140,1, 135,4, 134,8, 134,0, 126,1, 120,3, 119,6, 116,7, 115,5, 114,9, 68,7, 53,1, 47,9, 39,2, 37,0, 32,4, 26,5, 26,3, 23,6.

Exemplo 24

Preparação de 3-[2-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-1- (3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil) -1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (25)

O composto título (25) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,9%; tR =0,91 min; LCMS (ESI) m/z: 409 ([M+H]⁺).

Exemplo 25

Preparação de 3- [1- (2-Dietilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (26)

O composto título (26) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. HPLC: 99,9%; t_R =1,14 min; LCMS (ESI) m/z : 385 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,95 (d, J =8,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J =8,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, J =15,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 5,57-5,44 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,44 (q, J =7,2 Hz, 4H), 3,35-3,30 (picos mascarados), 2,73 (q, J =7,1 Hz, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,41 (t, J =7,2 Hz, 6H), 0,88 (t, J =7,5 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 165,6, 157,2, 140,2, 135,9, 134,8, 134,6, 134,2, 126,4, 126,1, 119,8, 115,6, 113,5, 50,4, 40,5, 26,9, 25,4, 21,4, 14,4, 8,9.

Exemplo 26

Preparação de 3- [1- (2- Diisopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (27)

O composto título (27) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. HPLC: 99,9%; t_R =1,22 min; LCMS (ESI) m/z : 413 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,94-7,89 (m, 2H), 7,78 (d, J =8,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, J =15,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J =15,8 Hz, 1H), 5,63-5,44 (m, 2H), 3,99-3,91 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,36-3,26 (picos mascarados), 2,72 (q, J =7,2 Hz, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,50 (d, J =6,5 Hz, 12H), 0,89 (t, J =7,5 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 165,6, 157,0, 140,2, 135,9, 135,4, 134,5, 134,3, 126,6, 126,3, 126,2, 119,8, 115,8, 113,3, 56,9, 45,3, 41,9, 27,2, 25,5, 21,4, 18,2, 14,4.

Exemplo 27

Preparação de 3-[2-Hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-

etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (28)

O composto título (28) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,9 %; tR =1,12 min; LCMS (ESI) m/z: 371 ([M+Hf). ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,00 (d, J =9,1 Hz, 1 H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,17 (d, J =15,7 Hz, 1H), 6,34 (d, J =15,7 Hz, 1H), 5,57-5,42 (m, 2H), 4,92 (t, J =5,9 Hz, 2H), 3,72 (t, J =5,7 Hz, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,39 (t, J =7,5 Hz, 2H), 2,72 (q, J =7,3 Hz, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,39 (d, J =6,5 Hz, 6H), 0,87 (t, J =7,5 Hz, 3H).

Exemplo 28Preparação de 3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (29)

O composto título (29) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,9%; tR =1,23 min; LCMS (ESI) m/z: 385 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,94 (d, J =8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J =15,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J =15,7 Hz, 1H), 5,57-5,42 (m, 2H), 4,62 (t, J =7,5 Hz, 2H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,32-3,30 (picos mascarados), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,71 (q, J =7,2 Hz, 2H), 2,33 (brs, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,36 (d, J =6,5 Hz, 6H), 0,84 (t, J =7,5 Hz, 3H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,6, 156,3, 139,9, 136,8, 136,2, 135,2, 133,8, 132,8, 126,7, 125,8, 120,4, 114,6, 114,1, 52,2, 43,5, 42,9, 27,2, 26,5, 25,5, 21,4, 19,2, 14,4.

Exemplo 29

Preparação de 3-[2-Hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (30)

O composto título (30) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,9%; t_R = 1,04 min; LCMS (ESI) m/z: 357 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,23 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,57-5,42 (m, 2H), 4,87 (picos mascarados), 3,68 (brs, 2H), 3,35-3,30 (picos mascarados), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,72 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,6 Hz, 3H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,6, 157,3, 140,5, 135,8, 134,9, 134,6, 134,2, 126,2, 126,1, 118,7, 115,9, 113,7, 113,6, 46,5, 45,0, 42,7, 26,4, 25,4, 21,4, 14,4, 11,4.

15 Exemplo 30

Preparação de 3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (31)

O composto título (31) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 100%, t_R = 1,31 min. LC-EM m/z: 387 ([M+H]⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,26 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,34 (4H, m), 1,44 (2H, m), 1,85 (2H, m), 3,12 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,31 (4H, m), 3,52 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,81 (2H, t, J = 7,7 Hz), 25 6,59 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1 H, s).

Exemplo 31

Preparação de 3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-

(2,4,4-trimetil-pentil) -1H-benzoimidazol -5-il] -N-hidróxi-acrilamida (32)

O composto título (32) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: HPLC: 97,5%, tR =1,68 min. LC-EM m/z: 415 ([M+H]⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,89 (9H, s), 0,98 (3H, d, J =6,6 Hz), 1,23 (6H, d, J =6,5 Hz), 2,08-2,29 (4H, m), 2,27 (1H, m), 2,98-3,12 (4H, m), 3,29 (1 H, m), 4,53 (2H, t, J =7,4 Hz), 6,60 (1 H, d, J =15,8 Hz), 7,65 (1 H, d, J =15,8 Hz), 7,75 (1 H, d, J =9,0 Hz), 7,96 (1 H, d, J =9,0 Hz), 7,98 (1 H, s), 8,75 (2H, bs).

Exemplo 32

Preparação de 3- [2- (2,2- Dimetil-propil) -1-(3-isopropilamino -propil) -1H-benzoimidazol -5-il] -N-hidróxi-acrilamida (33)

O composto título (33) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99%, tR =1,01 min. LC-EM m/z: 375 ([M+H]⁺). ¹H RMN (DMSO-c/6) δ 0,98 (9H, s), 1,24 (6H, bs), 2,17 (2H, bs), 3,14 (4H, m), 3,28 (1H, bs), 4,53 (2H, bs), 6,65 (1 H, d, J =15,5 Hz), 7,65 (1 H, d, J =15,5 Hz), 7,81 (1 H, d, J =7,4 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, J =7,4 Hz), 8,85 (2H, bs).

Exemplo 33

Preparação de 3- [1- (2- Diisopropilamino-etil)-2-(3,3,3-triflúor-propil) -1H-benzoimidazol -5-il] -N-hidróxi-acrilamida (34)

O composto título (34) foi preparado de acordo com

os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. HPLC: 97,5%; t_R = 0,93 min. LCMS (ESI) m/z : 427 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 81,35 (12H, m), 2,94 (2H, m), 3,24 (2H, m), 3,45 (2H, t), 3,80 (2H, m), 4,68 (2H, t), 6,48 (1H, m), 7,55 (3H, m), 7,85 (1H, m), 9,48 (1H, bs).

Exemplo 34

Preparação de N-Hidróxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (35)

O composto título (35) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 98,3%, t_R = 0,51 min. LCMS (ESI) m/z : 345 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,78 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (1 H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 6,42 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 4,70 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,48 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,37 (1 H, m), 3,01 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,21 (1 H, m), 1,27 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 160,3, 155,3, 138,5, 134,1, 131,5, 124,2, 113,9, 111,4, 51,1, 42,0, 40,3, 33,4, 27,3, 20,6, 17,2.

Exemplo 35

Preparação de 3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (36)

O composto título (36) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Rendimento: 74%. Pureza HPLC a 254 nm: 99,9%, t_R = 0,71 min. LCMS (ESI) m/z : 345 ($[M+H]^+$).

^1H RMN (CD_3OD) δ 7,81 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1 H, s), 7,69 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 15,7 Hz), 6,40 (1 H, d, J = 15,3 Hz), 4,81 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,51 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,10 (2H, s), 3,06 (2H, qt, J = 7,3 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,04 (9H, s); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 161,0, 153,3, 138,5, 132,7, 132,2, 124,2, 117,5, 113,9, 111,9, 44,2, 43,0, 41,0, 37,4, 33,0, 27,9, 9,5.

Exemplo 36

Preparação de 3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (37)

O composto título (37) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,9%, t_R = 0,40 min. LCMS (ESI) m/z : 331 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,81 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (1 H, s), 7,67 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (1 H, d, J = 15,7 Hz), 6,36 (1 H, d, J = 15,7 Hz), 4,74 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,54 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,10 (2H, d, J = 7,4 Hz), 3,06 (2H, d, J = 9,5 Hz), 2,21 (1 H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,04 (6H, d, J = 6,6 Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 163,7, 161,1, 154,8, 138,6, 133,2, 132,6, 132,4, 124,2, 117,2, 113,9, 111,6, 44,4, 43,0, 40,5, 33,4, 27,3, 20,6, 9,5.

Exemplo 37

Preparação de 3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (38)

O composto título (38) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materi-

ais de partida apropriados. HPLC: 99,0 %; tR =1,62 min; LCMS (ESI) m/z: 443 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,96-7,94 (m, 2H), 7,82 (d, J =8,7 Hz, 1 H), 7,55 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 6,54 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 5,13-5,06 (picos mascarados), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,33-3,24 (picos mascarados), 3,18-3,12 (m, 1 H), 2,38-2,36 (m, 1 H), 1,52 (s, 6H), 1,51 (s, 6H), 1,41-1,40 (m, 2H), 1,09 (d, J =6,6 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,5, 156,5, 140,1, 134,8, 134,7, 134,0, 126,5, 120,0, 114,6, 113,6, 56,9, 51,7, 45,2, 42,0, 35,9, 31,9, 30,6, 30,2, 22,6, 18,3.

Exemplo 38

Preparação de N- Hidróxi-3- [1- (2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (39)

O composto título (39) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 97,9 %; tR =1,49 min; LCMS (ESI) m/z: 401 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,98 (d, J =8,7 Hz, 1 H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,24 (d, J =15,7 Hz, 1 H), 6,39 (d, J =15,7 Hz, 1 H), 4,97-4,89 (picos mascarados), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 1 H), 3,34-3,28 (picos mascarados), 3,22-3,15 (m, 1 H), 2,31-2,29 (m, 1 H), 1,39-1,38 (m, 9H), 1,07 (d, J =6,6 Hz, 3H), 0,9 (s, 9H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,5, 156,9, 140,5, 134,7, 134,4, 126,3, 118,9, 115,9, 113,8, 53,2, 51,5, 44,2, 42,8, 35,7, 31,9, 30,9, 30,2, 29,6, 19,1, 18,8.

Exemplo 39

Preparação de 3- [1- (2-Etilamino-etil)-2-(2,4,4-

trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
(40)

O composto título (40) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 100,0%; tR =1,57 min; LCMS (ESI) m/z: 387 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,96 (d, J =8,6 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,78-7,75 (d, J =8,7 Hz, 1 H), 7,23 (d, J =15,7 Hz, 1 H), 6,37 (d, J =15,7 Hz, 1 H), 4,96-4,89 (picos mascarados), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,36-3,28 (picos mascarados), 3,26-3,14 (m, 3H), 2,31-2,30 (m, 1 H), 1,40-1,32 (m, 5H), 1,07 (d, J =6,6 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,6, 156,9, 140,6, 134,9, 134,5, 134,2, 126,2, 118,7, 116,0, 113,7, 51,6, 46,5, 45,0, 42,7, 35,8, 31,9, 30,8, 30,2, 22,6, 11,4.

15 Exemplo 40

Preparação de 3- [1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
(41)

O composto título (41) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 85,6%, tR =1,55 min. LC-EM m/z: 415 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H, J =6,0 Hz), 7,80 (br, d, 1 H, J =8,9 Hz), 7,68 (d, 2H, J =15,8 Hz), 6,58 (d, 1 H, J =15,8 Hz), 4,96 (br, q, 2H), 3,64 (br, q, 2H), 3,43 (q, 4H, J =7,3 Hz), 1,40 (t, 8H), 1,09 (br, d, 4H, J =6,6 Hz), 0,94 (br, s, 10H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 156,8, 140,4, 135,8, 134,4, 134,3, 126,1, 115,8, 113,2, 119,7, 119,2, 51,6, 50,3, 40,3, 35,8, 31,9, 22,6, 9,0.

Exemplo 41Preparação de 3- [1-(2-Dietilamino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (42)

O composto título (42) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254nm: 99,0%, tR =0,68 min. LC-EM (ESI) m/z: 345 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,15 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,68 (d, 1 H, J =15,8 Hz), 6,63 (d, 1 H, J =15,8 Hz), 5,08 (br, t, 2H), 3,70 (br, t, 2H), 3,44 (br, m, 4H), 3,35 (t, 2H), 2,03 (br, m, 2H), 1,44 (t, 6H, J =7,2 Hz), 1,20 (t, 3H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,5, 157,4, 139,8, 135,5, 133,5, 132,3, 120,7, 120,7, 114,5, 114,3, 40,8, 28,5, 21,0, 13,9, 9,1.

Exemplo 42

15 Preparação de 3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2-metil-sulfanil-etil) -1H-benzoimidazol-5-il] -N-hidróxi-acrilamida (45)

O composto título (45) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Rendimento:17 mg (em duas etapas) como sal TFA. Pureza HPLC a 254 nm: 80%, tR =0,50 min. LCMS (ESI) m/z: 377 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,79 (1 H, s), 7,77 (1 H, d), 7,66 (1 H, d, J =8,6 Hz), 7,54 (1 H, d, J =15,8 Hz), 6,44 (1H, d, J =15,8 Hz), 4,83 (2H, mascarado por DHO, identificados por COSY), 3,57 (2H, m), 3,41 (2H, t, J =7,1 Hz), 3,32 (4H), 3,01 (2H, t, J =7,1 Hz), 2,89 (3H, s), 1,30-1,25 (9H, sobreposto t).

Exemplo 43

Preparação de 3-[2-butil-1-(2-isopropilamino-etil)-
1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (46)

O composto título (46) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 98,4%; t_R = 1,56 min. LCMS m/z: 345 ([M+H]⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,22 (6H, m), 1,42 (2H, m), 1,80 (2H, m), 3,13 (2H, m), 3,41 (3H, t), 4,69 (2H, t), 6,58 (1 H, m), 7,56 (1 H, m), 7,73 (1 H, m), 7,90 (2H, m), 9,14 (2H, bs).

10 Preparação da base livre do composto título:

A uma solução pré-agitada de metil éster (1 eq) em metanol seco, NH₂OH-HCl (12 eq.) foi acrescentado. A mistura foi agitada em banho de gelo e água por aproximadamente 10 min, seguido por adição de solução de metóxido de sódio (20 eq.). HPLC mostrou a reação completa após 20 min, menos do que 1% do ácido foi observado.

O bruto acima foi tratado com 1 M de HCl até que todo o precipitado foi dissolvido (pH cerca de 1-2). O valor de pH foi cuidadosamente ajustado a cerca de 7-8 usando NaOH ou NaHCO₃, o precipitado que foi formado foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com água uma vez. O sólido acima foi suspenso em metanol e água novamente e foi tratado com HCl 6N até todo dissolvido, o valor de pH foi cuidadosamente ajustado a cerca de 7-8 usando NaOH e NaHCO₃, O precipitado, que foi formado, foi novamente coletado por filtração; o composto de base livre foi obtido por secagem a vácuo, o rendimento foi cerca de 80%-85%.

Preparação do sal de ácido clorídrico do composto

título:

O composto de base livre acima foi suspenso em metanol e água e foi tratado com HCl 6N (2,8 eq.). A solução tornou-se límpida. Após remover o metanol em um Evaporador rotativo, o sal de ácido clorídrico foi obtido por liofilização. Foi ainda recristalizado a partir de metanol (Pureza HPLC a 254 nm: > 99%).

Exemplo 44

Preparação de 3-[2-butil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (47)

O composto título (47) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 98,2%; tR = 1,72 min. LCMS (ESI) m/z: 359 ([MH]⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,95 (3H, t), 1,22 (6H, m), 1,45 (2H, m), 1,82 (2H, m), 2,14 (2H, m), 3,17 (4H, m), 3,28 (1 H, m), 4,52 (2H, t), 6,62 (1 H, m), 7,57 (1 H, m), 7,72 (1 H, m), 7,89 (2H, m), 8,80 (2H, bs).

Exemplo 45

Preparação de 3-[1-(1-Benzil-piperidin-4-il)-2-butil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (48)

O composto título (48) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 96,7%, tR = 1,35 min. LC-EM m/z: 433 ([M+H]⁺). ¹H RMN (DMSO-cfe) δ 0,94 (3H, s), 1,41 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,99-3,10 (2H, m), 3,24 (4H, m), 3,68 (2H, m), 4,38 (2H, s), 5,01 (1 H, m), 6,65 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,47-7,49 (3H, m), 7,61 (1 H,

d, $J = 15,8$ Hz), 7,69 (3H, m), 7,97 (1 H, s), 8,60 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,35 (2H, s), 11,95 (1 H, s).

Exemplo 46

Preparação de 3-[2-butil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (44)

O composto título (44) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 98%; LC-EM m/z: 331 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- $Qf6$) δ 10,88 (br s, 1 H), 9,12 (br s, 2H), 7,93 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,71 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 7,62 (d, 1 H, $J = 15,7$ Hz), 6,59 (d, 1 H, $J = 15,6$ Hz), 4,67 (t-como, 2H), 3,42 (br s, 2H), 3,08 (q, 2H, $J = 7,7$ Hz, Pr- CH_2), 3,05 (br s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,95 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); ^{13}C RMN (DMSO-CZ6) δ 162,6, 156,2, 138,0, 135,0, 133,5, 131,6, 123,5, 119,2, 114,8, 112,1, 44,5, 42,4, 40,6, 28,2, 25,2, 21,7, 13,5, 10,8.

Exemplo 47

Preparação de 3-[2-but-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (49)

O composto título (49) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. HPLC: 99,0 %; $t_R = 1,61$ min; LCMS m/z: 329 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 6,40 (d, $J = 15,5$ Hz, 1 H), 6,02-5,92 (m, 1 H), 5,19 (dd, $J = 17,1, 1,3$ Hz, 1 H), 5,12 (dd, $J = 10,2, 0,9$ Hz, 1 H), 4,80 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,22-3,16

(m, 2H), 2,71 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H);
 ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 178,3, 157,1, 140,7, 136,5, 133,9, 125,9,
 118,8, 117,6, 116,2, 113,2, 101,5, 67,6, 46,4, 44,9, 42,4,
 31,6, 26,7, 20,7, 11,4.

5 Exemplo 48

Preparação de 3-[2-Hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-
1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (50)

O composto título (50) foi preparado de acordo com
 os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materi-
 10 ais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 94,4%, tR
 =1,32 min. LCMS (ESI) m/z: 373 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ
 7,80 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,64 (1 H, d, J = 9,0
 Hz), 7,50 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 6,42 (1 H, d, J = 15,8 Hz),
 4,65 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,48 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,38 (1 H,
 15 qt, J = 6,5 Hz), 3,13 (2H, t, J = 5,9 Hz) 1,82 (2H, t, J = 6,7
 Hz), 1,44 (2H, t, J = 7,0 Hz) 1,29 (7H, m) 0,84 (6H, d, J
 = 7,0 Hz).

Exemplo 49

Preparação de 3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-
 20 trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
(51)

O composto título (51) foi preparado de acordo com
 os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materi-
 ais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 100%, tR
 25 =1,49 min. LC-EM m/z: 331 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,85
 (9H, s), 1,03 (2H, d, J = 6,4 Hz), 1,34 (2H, m), 2,27 (1 H,
 m), 3,00 (6H, s), 3,24-3,27 (4H, m), 4,79 (3H, m), 6,53 (1 H,
 d, J = 15,72 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 15,7 Hz), 7,75 (1 H, d, J

=8,4 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,87 (1 H, d, J =8,4 Hz).

Exemplo 50

Preparação de 3- [1-(2-Etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (52)

5 O composto título (52) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Os procedimentos modificados ou detalhados foram descritos como abaixo.

Etapa 3:

10 A uma solução agitada de metil éster de ácido 3-[4-(2-etilamino-etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico (8,174 g, 27,87 mmol) e heptaldeído (4,85 g, 42,47 mmol, 1,52 eq) em AcOH e MeOH (1:9 v/v, 300mL) foi acrescentado $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (31,45 g, 139,4 mmol, 5 eq) em porções. A mistura resultante
15 foi aquecida a 40°C com agitação. O progresso da reação foi monitorado por LC/EM. Quando a reação foi completa, o solvente foi removido sob pressão reduzida abaixo 40°C. O resíduo resultante foi diluído com EtOAc (50 mL) então basificado (pH >10) com Na_2CO_3 saturado aquoso e extraído com diclorometano (x3). Filtração pode ser necessária para remover
20 os precipitados brancos ou suspensão derivados a partir de Estanho para se obter camadas claramente separadas. Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4), filtrados, e evaporados à secura. O resíduo oleoso resultante foi purificado por cromatografia de coluna Flash (sílica, 67 x 65 mm, solvente MeOH/DCM gradiente a partir de 0 a 10%). Metil éster de ácido 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico foi obtido como um sólido ama-

relo (4,445 g, 44,6%). Pureza HPLC a 254 nm: 98,8%, t_R = 1,71 min. LCMS (ESI) m/z : 358 ($[M + H]^+$). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,88 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,83 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,43 (1 H, dd, J = 8,4, 1,4 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,43 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 4,22 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,80 (3H, s), 3,01 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,65 (2H, q, J = 7,1 Hz), 1,91 (2H, penteto, J = 7,8 Hz), 1,46 (2H, m), 1,35 (4H, m), 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,0 Hz). O sólido poderia ser recristalizado a partir de Hexanos-éter para dar um sólido branco ou amarelo opaco com Pureza HPLC a 254 nm: 99,2%.

Em uma outra experimento começando com 2,725 g de metil éster de ácido 3-[4-(2-etilamino-etyiamino)-3-nitro-fenila]-acrílico, o composto título foi obtido em 52,8% de rendimento (1,753 g).

Etapa 4:

A uma solução de metil éster de ácido 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (4,428 g, 12,39 mmol) e $NH_2OH \cdot HCl$ (8,66 g, 124,7 mmol) em MeOH seco (50 mL) que foi agitada e resfriada em um banho de gelo seco e acetona, adicionou-se solução de NaOMe em MeOH (25%, 4,37 M, 55 mL, 240 mmol). A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente. O progresso de reação foi monitorado por LC/EM (usualmente reação completa em 30-90 min) e interrompida por adição de HCl 6N (40 mL). À mistura (Pureza HPLC a 254 nm = 94,6%) foi acrescentada água Milli-Q, ajustada a pH-8 por NaOH 1 N e evaporada para remover o solvente orgânico. O resíduo resultante foi lavado com á-

gua Milli-Q (x3) e re-dissolvido em MeOH-DCM, a solução foi filtrada e diluída com água Milli-Q. A suspensão foi evaporada para remover o solvente orgânico e o resíduo resultante foi lavado com água Milli-Q (x2). A base livre do composto
 5 título foi obtida (Pureza HPLC a 254 nm =98%). A base livre poderia ser recristalizada a partir de MeOH-Acetato de etila para dar um sólido branco ou amarelo opaco.

Etapa 5: formação de sal de ácido clorídrico.

A base livre acima foi dissolvida em MeOH e excesso de HCl 6N (pH final <2) e a solução límpida foi evaporada
 10 à secura e então diluída com MeOH, co-evaporada com PhMe (x1) e EtOAc (x2). O sólido foi recristalizado a partir de MeOH-EtOAc para dar um sólido branco ou amarelo opaco (3,298 g, 61,7%). Pureza HPLC a 254 nm: 98,4-99,6%, t_R =1,23 min.
 15 LCMS (ESI) m/z: 359 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 9,33 (residual NH), 8,03 (1H, d, J =8,3 Hz), 7,77 (1H, s), 7,73 (1H, d, J =8,2 Hz), 7,16 (1 H, d, J =15,7 Hz), 6,34 (1H, d, J =15,7 Hz), 4,88 (2H, sobreposto com DHO, identificados por COSY), 3,63 (2H, br t similar), 3,32 (2H, d, J =7,9 Hz), 3,15 (2H,
 20 q, J =7,1), 1,94 (2H, penteto, J =7,1), 1,53 (2H1 penteto, J =6,7 Hz) 1 1,42-1,31 (4H, m), 1,33 (3H, t, J =7,1 Hz), 0,88 (3H, t, J =7,0 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 163,4, 155,8, 138,1, 133,0, 132,0, 130,3, 125,1, 117,4, 112,8, 112,5, 44,5, 43,2, 41,1, 30,5, 28,0, 25,3, 25,2, 21,6, 12,4, 9,6, Anal.
 25 (C₂₀H₃₀N₄O₂•2HCl) Cl: calcd, 16,44; encontrado, 16,00.

Exemplo 51

Preparação de N-Hidróxi-3-tl-(2-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluór-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida

(53)

O composto título (53) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. HPLC: 98,1 %; t_R = 0,63 min. LC-EM m/z : 385 ($[M+H]^+$).

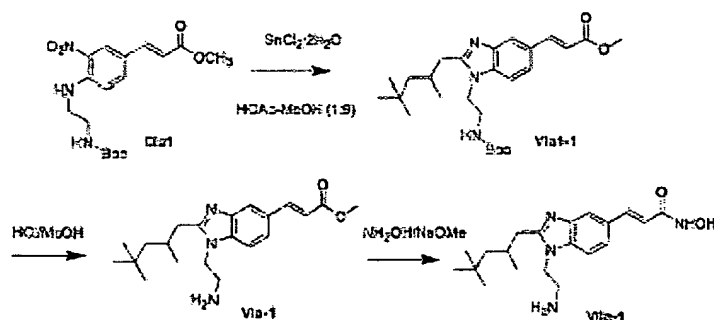
Exemplo 52

Preparação de 3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (54)

O composto título (54) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,9%, t_R = 0,96 min. LCMS (ESI) m/z : 357 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,87 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,44 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 5,44 (1 H, m), 5,38 (1 H, m), 4,84 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,61 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,20 (2H, t, J = 4,2 Hz) 2,97 (6H, s), 2,61 (4H, qt, J = 7,1 Hz), 1,93 (2H, qn, J = 7,7 Hz), 0,78 (3H, t, J = 7,5 Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 163,6, 160,0, 155,1, 138,1, 134,1, 133,1, 131,9, 131,6, 124,7, 123,9, 118,2, 117,2, 114,3, 113,1, 111,8, 53,2, 42,1, 38,8, 24,8, 23,3, 19,4, 12,4.

Exemplo 53

Preparação de 3-[1-(2-Amino-etil)-2-(2,4,4-trimetilpentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (55)



Etapa 1:

A uma solução agitada de metil éster de ácido 3-[4-(2-terc-Butoxicarbonilamino-etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico (IIIaI, 65,2 mg, 0,178 mmol) e 3,5,5-trimetilexanal (45 μL , 0,26 mmol) em um misturado solvente de AcOH-MeOH (1:9 v/v, 2 mL) e DCM (1 mL) foi acrescentado $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (184 mg, 0,815 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 40°C com agitação durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi acrescentado saturado aquoso Na_2CO_3 e extraído com EtOAc (x3). O extratos deram o bruto (VIa1-1, 91 mg) com Pureza HPLC a 254 nm: 49,3%, $t_R = 3,02$ min e 7,9%, $t_R = 1,97$ min (de produto Boc). LCMS (ESI) m/z : 458 ($[\text{M} + \text{H}]^+$) e 358 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, de produto Boc).

Etapa 2:

O acima bruto (VIa1-1) foi dissolvido em MeOH (4 mL) e 6N HCl (1 mL) e aquecida a 70°C por 30 min. O solução foi evaporada à securo e co-evaprote dwith PhMe (x2) e MeOH (x1). O resíduo (bruto VIa-1, 81,9 mg) foi spilt a dois partes (43,4 mg, igual a 0,0945 mmol de IIIaII e 38,5 mg igual a 0,0839 mmol de IIIaI).

Etapa 3:

O composto título (55) foi preparado de acordo com a Etapa 4 descrita no exemplo 1, pelo uso de bruto (VIa-1, 38,5 mg). VIIa-1 foi obtido como sal TFA (2,3 mg, 4,7% a partir de IIIa1). Pureza HPLC a 254 nm: 92,7%, tR =1,46 min.

5 LCMS (ESI) m/z: 359 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,81 (1 H, s), 7,70 (1 H, d, J =8,6 Hz), 7,65 (1 H, d, J =8,4 Hz), 7,59 (1 H, d, J =15,8 Hz), 6,47 (1 H, br d, J =14,6 Hz), 4,63 (2H,t, J =5,4 Hz), 3,38 (2H, t, J =6,5 Hz), 3,02 (1 H, dd, J =15,5, 6,5 Hz), 2,90 (1 H, dd, J =15,3, 8,6 Hz), 2,20 (1 H,

10 br s ou m), 1,33 (1 H, dd, J =14,1, 3,4 Hz), 1,25 (1 H, dd, J =14,0, 6,6 Hz), 0,98 (3H, d, J =6,2 Hz), 0,83 (9H, s).

Exemplo 54

Preparação de 3-[1-(2-Amino-etil)-2-(2-metóxi-nonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (56)

15 O composto título (56) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 53, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 91,8%, tR =1,93 min. LCMS (ESI) m/z: 403 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ alguns picos identificados: 7,81 (1 H, s), 7,70-7,58 (3H,

20 m), 6,46 (1 H, br d, J =14,4 Hz), 4,62 (2H, m), 3,69 (1 H, br s ou m), 3,38 (2H, t, J =7,3 Hz), 1,67 (1 H, m), 1,56 (1 H, m), 1,50-1,20 (1 OH, m), 0,82 (3H, t, J =6,2 Hz).

Exemplo 55

Preparação de 3-[2-butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (57)

25

O composto título (57) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 100%, tR

=0,42 min. LC-EM m/z: 331 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ
 0,97 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,49 (3H, m), 1,83 (2H, m), 3,09
 (2H, t, $J = 7,72$ Hz), 3,54 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 4,74 (2H, t, J
 =7,6 Hz), 6,57 (1 H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,62 (1 H, d, $J = 15,7$
 5 Hz), 7,71 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,93 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz),
 7,97 (1 H, s), 10,68 (2H, bs).

Exemplo 56

Preparação de 3-[2-Hexil-1-(2-dimetilamino-etil)-
1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (58)

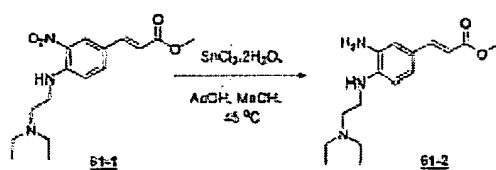
10 O composto título (58) foi preparado de acordo com
 os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materi-
 ais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 100%, t_R
 =0,42 min. LC-EM m/z: 359 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (DMSO- c_6) δ
 0,89 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,28-1,54 (6H, m), 1,85 (2H, m),
 15 2,92 (6H, s), 3,09 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,51 (2H, t, $J = 7,8$
 Hz), 4,76 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 6,57 (1 H, d, $J = 15,8$ Hz),
 7,63 (1 H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,70 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,90 (1
 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,91 (1 H, s), 10,68 (2H, bs).

Exemplo 57

20 Preparação de 3-{1-(2-Dietilamino-etil)-2-[2-(2,2-
dimetil- propionilamino) -etila] -1H-benzoimidazol-5-il} -N-
hidróxi-acrilamida (61)

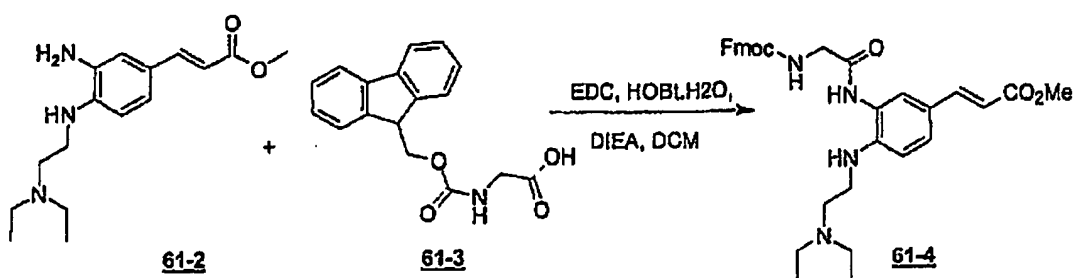
O composto título (61) foi preparado de acordo com
 os procedimentos descritos abaixo, Etapas 1 & 2 foram execu-
 25 tadas como no esquema I:

Etapas 3:



A uma solução pré-agitada de metil éster de ácido 3-[4-(2-dietilamino-etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico (61-1, 280 mg, 1,0 mmol) em ácido acético glacial (5 mL), cloreto de estanho foi acrescentado (1,18 g, 10,0 mmol). A solução resultante foi aquecida a 45°C por 17 horas e então resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo. Água (20 mL) e diclorometano (20 mL) foram acrescentados ao resíduo e agitados por 30 minutos. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada a um resíduo oleoso. 100 mL de dietil éter foram acrescentados e agitados por 4 horas. O produto metil éster de ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenila]-acrílico foi obtido em 54,9% de rendimento (207,6 mg). LCMS m/z: 292 ([M+H]⁺).

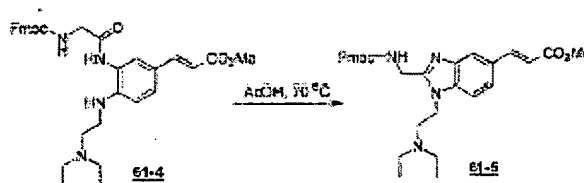
Etapa 4



A uma solução pré-agitada de metil éster de ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenila]-acrílico (61-2, 1,93 g, 6,65 mmol) e diclorometano (13,3 mL) foi acrescentado uma solução coquetel de cloridrato de N-(3-

dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (2,55 g, 13,31 mmol),
 hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,04 g, 13,31 mmol), *N,N*-
 diisopropiletilamina (2,20 mL, 13,31 mmol) e diclorometano
 (26,6 mL). Após agitação por 0,5h, Fmoc-Gly-OH (61-3, 2,97 g,
 5 9,98 mmol) foi acrescentado. Quando o material de partida
 foi totalmente reagido, acetato de etila (100 mL) foi acres-
 centado para diluir a mistura. O conteúdo orgânico foi lava-
 do com hidrogenocarbonato de sódio saturado (2 x 25 mL) e
 salmoura (2 x 25 mL), antes de secagem em sulfato de sódio.
 10 a mistura foi então filtrada e concentrada a vácuo. O produ-
 to metil éster de ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-
 fenila]-acrílico foi obtido em 67,3% de rendimen-
 to (2,54 g). LCMS m/z : 571 ($[M+H]^+$).

Etapa 5

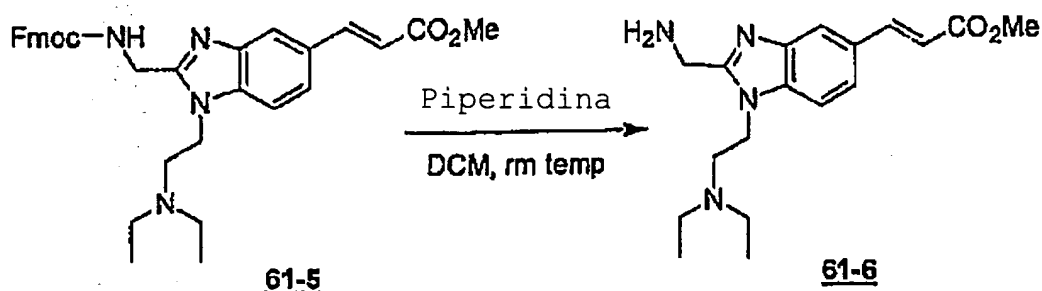


15 Ácido acético glacial (8,9 mL) foi acrescentado em
 metil éster de ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-
 fenila]-acrílico (61-4, 2,54 g, 4,46 mmol) e a mistura rea-
 cional foi agitada a 70°C por 14h. Quando a reação foi com-
 pleta, a mistura foi concentrada a vácuo. Hidrogenocarbonato
 20 de sódio saturado (20 mL) foi acrescentado e diclorometano
 (3 x 20 mL) foi usado para extrair a camada aquosa. Os con-
 teúdos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio
 antes de serem filtrados e concentrados a vácuo. O produto

metil éster de ácido 3-{1-(2-detilamino-etil)-2-[(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino) -metila] -1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico (61-5) foi obtido em 66,1 % (1,62 g). LCMS m/z: 553 ($[M+H]^+$).

5

Etapa 6

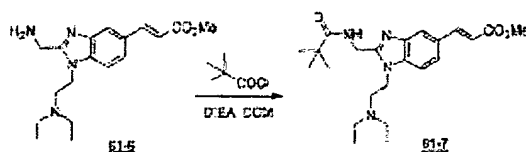


A uma solução pré-agitada de metil éster de ácido 3-{1-(2-detilamino-etil)-2-[(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-metila]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico (61-5, 1,62 g, 2,94 mmol) e diclorometano (8,90 mL) foi acrescentada piperidina (1,45 mL, 14,69 mmol). Quando a reação foi completa, a mistura foi concentrada a vácuo. O produto desejado foi separado por HPLC preparativa de fase reversa. Após liofilização, 0,52 g (53,6 %) de metil éster de ácido 3-[2-aminometil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico foi obtido como pó. LCMS m/z: 331 ($[M+H]^+$).

10

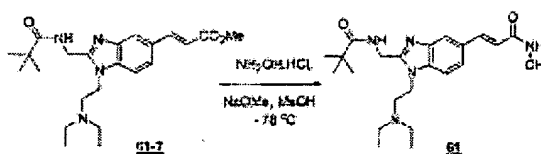
15

Etapa 7



A uma solução pré-agitada de metil éster de ácido 3-[2-aminometil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (61-6, 0,10 g, 0,23 mmol), N,N-diisopropiletilamina (97 µL, 0,58 mmol) e diclorometano (1,17 mL) foi acrescentado cloreto de 2,2-dimetil-propionil (34,6 µL, 0,28 mmol) e a mistura reacional resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1h. Quando a reação foi completa, acetato de etila (20 mL) foi acrescentado para diluir a mistura. O conteúdo orgânico foi lavado com hidrogenocarbonato de sódio saturado (2 x 20 mL) e salmoura (2 x 20 mL), antes de secagem em Na₂SO₄, a mistura foi filtrada e concentrada a vácuo. O produto metil éster de ácido 3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metila]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico (61-7) foi obtido em 76,6 % (74,1 mg). LCMS m/z: 415 ([M+H]⁺).

Etapa 8



A uma solução agitada de metil éster de ácido 3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico (61-7, 73,8 mg, 0,18 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (124 mg, 1,78 mmol) em MeOH (0,3 mL) foi acrescentado metóxido de sódio (30% em metanol) (0,8 mL, 3,6 mmol) a -78°C. A mistura reacional foi então deixada aquecer lentamente à temperatura ambiente. a reação foi mo-

nitorada por LC/EM e foi completa em cerca de 15 min. HCl 1N foi então adicionado lentamente na mistura reacional a 0°C. O produto desejado foi separado por HPLC preparativa de fase reversa. Após liofilização, 22,2 mg (24,3 %) de 3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida foi obtido como pó. Pureza HPLC: 99,5%, tR =0,94min. LCMS m/z: 416 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J =8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 6,53 (d, J =15,8 Hz, 1 H), 4,98 (t, J =7,3 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,75 (t, J =7,5 Hz, 2H), 3,42 (q, J =7,2 Hz, 4H), 1,37 (t, J =7,3 Hz, 6H), 1,22 (s, 9H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 182,5, 168,9, 162,2, 161,9, 154,8, 140,8, 137,9, 135,0, 133,9, 126,0, 119,3, 117,1, 112,9, 50,9, 40,5, 39,7, 36,7, 27,6, 9,1.

15 Exemplo 58

Preparação de N- {2- [1-(2-Dietilamino-etil)-5-(2-hidroxycarbamoíla-vinil) -1H-benzoimidazol-2-il] -etil}-3,3-dimetil-butiramida (59)

O composto título (59) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 57, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 94,0%; tR =0,99 min. LC-EM m/z: 444 ([M + H]⁺).

Exemplo 59

Preparação de N-[1-(2-Dietilamino-etil)-5-(2-hidroxycarbamoíla-vinil) -1H-benzoimidazol -2-ilmetil]-butiramida (62)

O composto título (62) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 57, pelo uso de mate-

riais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 85,1 %; t_R = 0,58 min; LCMS m/z: 402 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,88-7,56 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,99-4,79 (m, picos mascarados),
 5 4,81 (s, 2H), 3,74 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,46-3,41 (m, 4H), 2,31 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 117,1, 165,9, 154,6, 140,9, 129,6, 128,4, 127,3, 125,9, 118,6, 112,8, 111,5, 50,7, 40,4, 38,4, 36,4, 19,9, 14,0, 9,0.

10 Exemplo 60

Preparação de 3-[2-(3,3-Dimetil-butil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (63)

O composto título (63) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. HPLC: 99,0 %; t_R = 0,93 min; LCMS
 15 m/z: 359 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,5 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,74 (m, 2H), 7,16 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,89 (brs, 2H), 3,72 (brs, 2H), 3,29-3,18 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (s,
 20 9H); ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 165,7, 158,4, 140,4, 134,9, 134,5, 134,2, 126,2, 122,5, 119,2, 115,6, 113,4, 55,3, 44,0, 40,8, 40,7, 31,3, 29,3, 22,9.

Exemplo 61

Preparação de 3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (64)

O composto título (64) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materi-

ais de partida apropriados. HPLC: 99,0 %; tR =0,83 min; LCMS
 m/z: 359 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,94 (d, J =7,8 Hz, 1H),
 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, J =7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J =15,7 Hz,
 1H), 6,64 (d, J =15,7 Hz, 1H), 4,93 (brs, 2H), 3,76 (brs,
 5 2H), 3,22 (t, J =7,7 Hz, 2H), 3,09 (s, 6H), 1,91-1,87 (m,
 2H), 1,08 (s, 9H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 165,4, 158,4, 140,2,
 134,5, 134,2, 133,2, 126,5, 118,8, 115,3, 113,9, 46,4, 45,1,
 42,9, 40,6, 31,3, 29,2, 22,9, 11,4.

Exemplo 62

10 Preparação de 3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-pentil-
 1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (65)

O composto título (65) foi preparado de acordo com
 os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materi-
 ais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 98,5%; tR
 15 =0,78 min. LCMS m/z: 345([M + H]⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,89
 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,83 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,04 (2H,
 m), 3,50 (2H, t), 4,70 (2H, m), 6,55 (1H, d), 7,57 (1H, d),
 7,61 (1H, m), 7,81 (2H, m), 10,42 (1H, bs).

Exemplo 63

20 Preparação de 3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,2,2-
 triflúor-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
 (64)

O composto título (64) foi preparado de acordo com
 os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materi-
 25 ais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 91,1%; tR
 =0,68 min. LCMS m/z: 357 ([M+H]⁺).

Exemplo 64

Preparação de 3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-pentil-1H-

benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (68)

O composto título (68) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 98,4%; tR =0,87 min. LCMS m/z: 345([M+H]⁺).

Exemplo 65Preparação de N-Hidróxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (71)

O composto título (71) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 97,4%; tR =0,95 min. LCMS m/z: 359 ([M + H]⁺). ¹H RMN (DMSOd6) δ 0,89 (3H, m), 1,22 (6H, d), 1,38 (4H, m), 1,82 (2H, m), 2,99 (3H, m), 4,56 (2H, m), 6,51 (1 H, d), 7,59 (2H, d), 7,64 (1 H, m), 7,88 (1 H, m), 8,74 (2H, bs).

Exemplo 66Preparação de 3-[2-Hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (74)

O composto título (74) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 96,0%, tR =1,12 min. LCMS m/z: 345 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,76 (2H, s), 7,70 (1 H, d, J =8,6 Hz), 7,50 (1 H, d, J =15,7 Hz), 6,43 (1H, d, J =15,7 Hz), 4,81 (2H, d, J =5,7 Hz), 3,49 (2H, bs), 3,15 (2H, dt, J =4,8 Hz), 2,71 (3H, s), 1,85 (2H, qn, J =5,1 Hz), 1,46 (2H, m), 1,33 (4H, m), 0,85 (3H, t, J =7,1 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 163,7, 157,8, 138,5, 132,7, 124,2, 117,6, 113,7, 111,2, 40,2, 32,2, 30,5, 28,0, 25,6, 25,1,

21,6, 12,3.

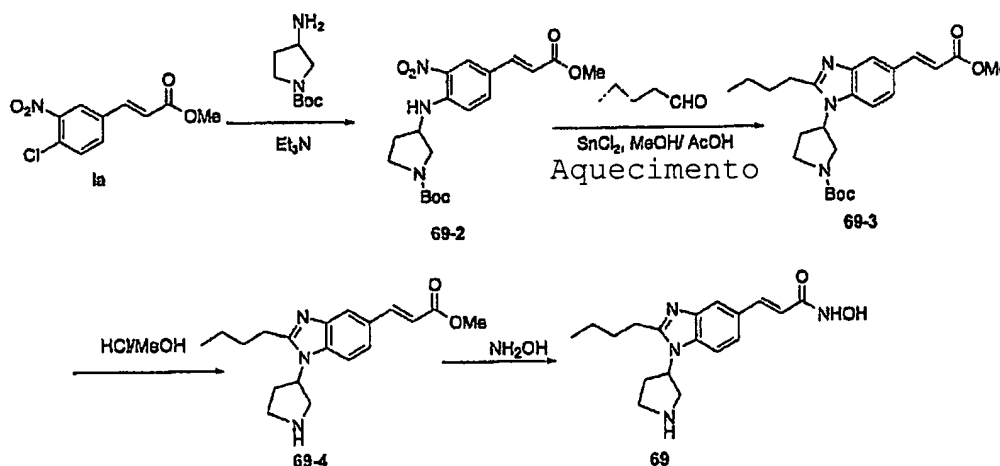
Exemplo 67

Preparação de N-Hidróxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (75)

5 O composto título (75) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 97,8%; tR = 0,80 min. LCMS m/z: 331 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,89 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,14 (2H, 10 m), 3,38 (2H, t), 4,70 (2H, m), 6,57 (1H, d), 7,62 (1 H, d), 7,73 (1H, m), 7,96 (2H, m), 9,13 (2H, s).

Exemplo 68

Preparação de 3-(2-butil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (69)



15

Etapa 1

A uma solução de metila trans-4-Cloro-3-nitrocinnamato (Ia, 4,8 g, 20 mmol) em trietil amina (5,5 mL, 40 mmol) foi acrescentado terc-butil éster de ácido 3-Aminopirrolidina-1-carboxílico (11,2 g, 60 mmol), a mistura re-

sultante foi então aquecida a 100°C por 8 horas, então uma outra porção de trans-4-Cloro-3-nitrocinaurato de metila (4,8 g, 20 mmol) e trietil amina (5,5 mL, 40 mmol) foram acrescentados, a mistura resultante foi deixada agitar durante a
5 noite a 100°C, então a reação foi interrompida pela adição de 200 mL de DCM e 80 mL de solução de HCl 1 M. Após separação de camada DCM, a solução aquosa foi extraída com DCM mais uma vez, e combinada com a solução de DCM anterior, que foi então lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio,
10 então filtrada através de coluna curta de sílica gel, e enxaguado com acetato de etila e mistura de hexanos (2:1) até que a banda de cor laranja foi completamente enxaguada. Após a remoção de solvente sob pressão reduzida, o resíduo 69-2 foi obtido (cerca de 80% de rendimento na maioria dos casos)
15 como sólido laranja, que é puro o suficiente (95% pureza a partir de HPLC) para a próxima etapa. LC-EM m/z: 292 ([M-Boc +H]⁺).

Etapa 2

A uma solução de composto 69-2 (7,84 g, 20,0 mmol)
20 em 100 mL de mistura de MeOH e AcOH (1:9) foi acrescentado correspondente aldeído (3,0 mL, 30,0 mmol) e cloreto de estanho (22,6 g, 100 mmol), a mistura resultante foi agitada a 42°C por 24 h. Então a mistura foi diluída usando acetato de etila (300 mL) à temperatura ambiente, e foi então interrom-
25 pida com carbonato de sódio saturado (30 mL). A mistura resultante foi agitada por mais 1 hora, então a camada orgânica foi decantada a um outro frasco cônico. Sólido deixado no frasco reacional foi suspenso com uma outra porção de aceta-

to de etila (300 mL), que foi então decantado e combinado com a porção de acetato de etila anterior e foi então filtrada através de coluna curta de sílica gel e enxaguada com acetato de etila, após remoção de filtrado sob pressão redu-
 5 zida, o resíduo foi puro o suficiente para a próxima etapa e também poderia ser purificado em coluna (hexanos: EtOAc =1:2) para dar um sólido amarelo opaco 69-3 (3,8 g, 44%).
 LC-EM m/z: 456 ($[M + H]^+$).

Etapa 3.

10 A um frasco carregado com composto 69-3 (456 mg, 1mmol) foi acrescentado 1,25 M HCl em MeOH (4 mL), a mistura resultante foi então aquecida a refluxo por 2 horas, que foi então evaporada à secura sob pressão reduzida para dar o composto 4 como sal HCL, que é puro o suficiente para próxi-
 15 ma etapa sem qualquer purificação. LC-EM m/z: 356 ($[M + H]^+$).

Etapa 4.

A uma solução do bruto acima 69-4 (cerca de 0,16 mmol) produto em MeOH (0,5 mL) foi acrescentada uma solução de armazenamento pré-preparada de NH_2OH (2,0 M, 2 mL). A
 20 mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após finalização com TFA (0,4 mL), a mistura resultante foi submetida a purificação com HPLC para fornecer 25 mg de 3-(2-butil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-
 25 acrilamida. Pureza HPLC: 98%; LC-EM m/z: 329 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 0,95 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,46 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,52-2,82 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,80 (2H, m), 5,55 (1H, m), 6,48 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,78-7,92 (2H,

m).

Exemplo 69

Preparação de 3-(2-butil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (70)

5 O composto título (70) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 78, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 98%; LCMS m/z: 343 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 0,96 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,46 (2H, m), 1,79 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,82 (2H, m),
10 3,10-3,17 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,60 (2H, m), 4,96 (1H, m), 6,49 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,82 (1H, s) (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

Exemplo 70

Preparação de 3-(2-Hexil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (80)

O composto título (80) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 68, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 98%; LCMS m/z: 357 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 0,84 (3H, t, $J = 7,2$ Hz),
20 1,22-1,38 (4H, m), 1,44 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,52-2,82 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,80 (2H, m), 5,56 (1H, m), 6,48 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,84 (1H, s), 7,90 (1H, d, $J = 9,2$ Hz).

Exemplo 71

Preparação de 3-[2-butil-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (81)

O composto título (81) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 68, pelo uso de 69-4

através de aminação redutiva para introduzir um metila grupo.
 Pureza HPLC: 98%; LCMS m/z: 343 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 0,99 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,52 (2H, m), 1,83 (2H, m), 2,65-2,92 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,15-3,25 (2H, m), 3,58 (1H, br.), 3,90 (2H, m), 5,73 (1H, m), 6,51 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,88 (1H, s), 8,00 (1 H, d, $J = 9,2$ Hz).

Exemplo 72

Preparação de 3-(2-Hexil-1-piperidin-3-il-1H-benzo-imidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (82)

O composto título (82) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 68, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 97%; LCMS m/z: 343 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 0,99 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,52 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,04 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,61 (1H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 3,49 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,78 (1H, t, $J = 12,0$ Hz), 4,98 (1 H, m), 6,53 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,70 (1 H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,86 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz).

Exemplo 73

Preparação de 3-(2-Butil-piperidin-3-il-1H-benzo-imidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (83)

O composto título (83) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 68, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 97%; LCMS m/z: 371 ($[M + H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 0,88 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,22-1,42 (4H, m), 1,47 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,04 (1 H1 m), 2,20 (2H, m), 2,62 (1 H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 3,48 (1H, m),

3,68 (1H, m), 3,78 (1 H, t, J =12,0 Hz), 5,01 (1H, m), 6,53 (1 H, d, J =15,8 Hz), 7,62 (1 H, d, J =15,8 Hz), 7,70 (1H, d, J =9,2 Hz), 7,86 (1H, s), 8,06 (1H, d, J =8,8 Hz).

Exemplo 74

5 Preparação de (E)-N-hidróxi-3-(1-(1-metilpiperidin-3-il)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)acrilamida (86)

O composto título (86) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no exemplo 71, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 99,3 %, tR =1,06 min; LCMS m/z: 371 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,18 (d, J =7,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, J =8,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J =15,7 Hz, 1 H), 6,58 (d, J =15,7 Hz, 1 H), 5,21 (brs, 1 H), 3,69 (brs, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,37-3,27 (picos mascarados), 3,03 (s, 3H), 2,66 (brs, 1 H), 2,29-2,22 (m, 10 3H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,54-0,94 (m, 4H), 0,96 (t, J =7,1 Hz, 3H); ¹³C RMN (CD₃OD) 5165,6, 157,6, 139,9, 134,6, 134,1, 132,5, 126,3, 120,4, 115,5, 115,2, 54,9, 54,4, 53,3, 44,1, 15 32,4, 27,5, 27,3, 26,8, 23,2, 23,1, 14,2.

Exemplo 75

20 Preparação de (E)-3-(2-hexil-1-(1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida (90)

O composto título (90) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 68, pelo uso de materiais de partida apropriados e alquilação do piperidina com 2-bromoetanol. LCMS m/z: 415 ([M + H]⁺). 25

Exemplo 76

Preparação de N-Hidróxi-3-[1-(1-pentil-piperidin-

3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (94)

O composto título (94) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 68, pelo uso de materiais de partida apropriados (ácido fórmico para benzimidiazol e anel formação e aminação redutiva do piperidina com pentanal). Pureza HPLC: 95%; LC-EM m/z: 357 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 7,94 (brs, 2H), 7,78 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,70 (d, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,57 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 5,14-5,10 (m, 1 H), 3,85 (dd, 2H, J = 88,0, 9,0 Hz), 3,48-3,13 (m, 4H), 2,43-2,12 (m, 4H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 4H), 0,94 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Exemplo 77Preparação de N-Hidróxi-3-tl-(1-fenotil-piperidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (96)

O composto título (96) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 98,6%; LC-EM m/z: 391 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 7,35-7,24 (m, 6H), 6,56 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 5,10 (t, 1H, J = 11,4 Hz), 3,91 (dd, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,46-2,13 (m, 6H).

Exemplo 78Preparação de N-Hidróxi-3-{1-[1-(3-fenil-propil)-piperidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (97)

O composto título (97) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 94,5%; LC-EM: 405

([M+H]⁺) ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,68 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J =8,4 Hz), 7,71 (d, 1H, J =15,7 Hz), 7,69 (d, 1H, J =8,2 Hz), 7,31-7,17 (m, 6H), 6,54 (d, 1H, J =15,6 Hz), 3,71 (dd, 2H, J =66 Hz, 10,9 Hz), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,73 (t, 2H, J =7,4 Hz), 2,38-2,04 (m, 8H).

Exemplo 79

Preparação de 3-{1-[1-(3,3-Dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida (99)

O composto título (99) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 91,9%; t_R =1,10 min. LC-EM m/z: 357 ([M+H]⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,91 (9H, s), 1,52 (4H, m), 3,09 (1H, m), 3,29 (6H, m), 6,52 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,82 (1H, s), 10,25 (1H, bs).

Exemplo 80

Preparação de 3-{1-[2-(Etil-metil-amino)-etila]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida (79)

O composto título (79) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 99%; t_R =0,68 min. LC-EM m/z: 359 ([M+H]⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,89 (3H, m), 1,23 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,52 (2H, m), 4,77 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,71 (1H, m), 7,92 (2H, m), 10,48 (1H, bs).

Exemplo 81

Preparação de 3-{2-butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida (85)

O composto título (85) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 95,8%; t_R =1,04 min. LC-EM m/z : 345 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- cfe) δ 0,95 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,13 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,54 (2H, m), 4,80 (2H, m), 6,60 (1 H, d), 7,62 (1 H, d), 7,75 (1H, m), 7,92 (2H, m), 10,59 (1 H, bs).

Exemplo 82

10 Preparação de 3- (2- butil-1-{2-[etil-(3-hidróxi-propil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (91)

O composto título (91) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 93,5%; t_R =0,50 min. LC-EM (m/z): 389 ($[MH]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,94 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,83 (4H, m), 3,04 (2H, m), 3,31 (4H, m), 3,50 (4H, m), 4,72 (2H, m), 6,54 (1 H, d), 7,61 (1 H, m), 7,69 (1 H, m), 7,80 (1 H, m), 7,90 (1 H, m), 10,20 (1 H, bs).

Exemplo 83

Preparação de 3- (1- {2- [Etil-(3-hidróxi-propil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (92)

25 O composto título (92) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 93,5%; t_R =0,50 min. LC-EM (m/z): 389 ($[M+H]^+$) ^1H RMN (DMSO- cfe) δ 0,94 (3H, m),

1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,83 (4H, m), 3,04 (2H, m), 3,31 (4H, m), 3,50 (4H, m), 4,72 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,69 (1 H, m), 7,80 (1 H, m), 7,90 (1 H, m), 10,20 (1 H, bs).

5 Exemplo 84

Preparação de 3- {1- [2-(Butil-etil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida (95)

O composto título (95) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 99,9%; LC-EM m/z: 331([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 9,29 (s, 1 H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,82 (d, 1 H, J =8,5 Hz), 7,56 (d, 1 H, J =15,6 Hz), 6,53 (d, 1 H, J =15,5 Hz), 5,0-4,95 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,42 (dd, 2H, J =13,3, 7,1 Hz), 3,28-3,26 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,43 (qt, 2H, J =7,4, 3,8 Hz), 1,38 (t, 3H, J =7,2 Hz), 1,00 (t, 3H, J =7,3 Hz). 1

Exemplo 85

Preparação de 3-[2-(4-Ciano-butil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (101)

O composto título (101) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 57, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 99,9%. LC-EM (ESI) m/z: 384 ([IVH-H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,78 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, J =8,5 Hz), 7,63 (1H, d, J =16,9 Hz), 7,58 (1 H, d, J =5,1 Hz), 6,44 (1 H, d, J =15,3 Hz), 4,70 (2H, em pico de água), 3,50 (2H, t, J =7,6 Hz), 3,32 (4H, qt, J =7,3 Hz), 3,07 (2H, t, J =8,0 Hz), 2,50 (2H, t, J =7,0 Hz), 1,99 (2H, q, J =7,5 Hz), 1,78 (2H, q, J =7,3 Hz), 1,29 (6H,

t, J = 7,3 Hz).

Exemplo 86

Preparação de 3-{1-[2-(Butil-isopropil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida (108)

5 O composto título (108) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 98,8%; tR = 1,33 min. LC-EM m/z: 345 ([M+H]⁺). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,90 (3H, m), 1,25 (6H, d), 1,35 (2H, m), 1,64 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,51 (1 H, m), 3,73 (2H, m), 4,74 (2H, m), 6,52 (1H, d), 7,53 (2H, m), 7,64 (1 H, m), 7,80 (1 H, m), 8,62 (1 H, m), 9,40 (1 H, bs), 10,72 (1 H, bs).

Exemplo 87

15 Preparação de N-Hidróxi-3-{1-[2-(isopropil-pentil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida (109)

O composto título (109) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. LC-EM m/z: 359 ([M+H]⁺). ¹H RMN (DMSO-CZ6) δ 0,88 (3H, t), 1,25 (10H, m), 1,64 (2H, m), 3,12 (2H, m), 3,51 (1H, b), 3,60 (1H, b), 3,73 (1 H, b), 4,74 (2H, t), 6,51 (1 H, d), 7,59 (1 H, s), 7,63 (1 H, d), 7,80 (1 H, d), 7,93 (1H, s), 8,65 (1 H, s), 9,46 (1 H, b).

Exemplo 88

25 Preparação de 3-[2-(5-Ciano-pentil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (110)

O composto título (110) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 57, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm:

95,4%. LC-EM (ESI) m/z: 347 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,96 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 15,5 Hz), 4,96 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,69 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,44 (4H, qt, J = 7,2 Hz), 3,31 (2H, encaixados em MeOD pico), 2,51 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,05-1,98 (2H, m), 1,78 (2H, m, J = 7,4 Hz), 1,70 (2H, m, J = 6,4 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Exemplo 89

Preparação de 3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-etil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (111)

O composto título (111) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Sal TFA. Pureza HPLC: 97,7%; LC-EM m/z: 359 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, W, J = 8,6 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 4,98-4,93 (m, 2H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,38 (dd, 2H, J = 13,3, 7,2 Hz), 3,22-3,18 (m, 2H), 1,60-1,59 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,91 (s, 9H).

Sal HCL. ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 9,90 (bs, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 4,76-4,72 (t, 2H, J = 7,0), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,22 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,87 (s, 9H).

Exemplo 90

Preparação de 3-{1-[2-(Etil-propil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida (112)

O composto título (112) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 98,1%; LC-EM m/z: 315 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 9,43 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,53 (d, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,50 (d, 1 H, J = 15,5 Hz), 5,00-4,96 (m, 2H), 3,78 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,37 (dd, 2H, J = 14,2, 7,2 Hz), 3,22-3,19 (m, 2H), 1,75 (qt, 2H, J = 7,5 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,99 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Exemplo 91

Preparação de N- Hidróxi-3- (1- {2- [isopropil-(2-metil-pentil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida (113)

O composto título (113) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. LC-EM m/z: 373($[M+H]^+$). ^1H RMN ($\text{DMSO}-\text{CZ6}$) δ 0,86-0,97 (7H, m), 1,14-1,28 (12H, m), 4,70 (2H, b), 6,49 (1H, d), 7,58-7,62 (2H, m), 7,73 (1 H, d), 7,91 (1 H, s), 8,48 (1 H, s).

Exemplo 92

Preparação de 3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etila]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida (116)

O composto título (116) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 57, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 98,2%, t_R = 1,27 min. LC-EM (ESI) m/z: 373 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,85 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 6,53 (1 H, d, J

=15,9 Hz), 4,81 (2H), 3,63 (2H, t, J =7,7 Hz), 3,41 (2H, qt, J =7,2 Hz), 3,29 (2H), 2,82 (3H, s), 1,74 (2H, m), 1,37 (11 H, m), 0,93 (3H, t, J =6,9 Hz).

Exemplo 93

5 Preparação de 3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etila]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida (117)

O composto título (117) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 57, pelo uso de
10 materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 97,3%, tR =1,50 min. LC-EM (ESI) m/z: 399 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,95 (1 H, s), 7,70 (2H, s), 7,62 (1 H, d, J =15,9 Hz), 6,46 (1H, d, J =15,8 Hz), 5,24 (2H), 3,50 (2H, t, J =8,8 Hz), 3,31 (2H, qt, J =7,2 Hz), 3,17 (2H), 1,63 (2H, m),
15 1,35 (2H, qt, J =7,5 Hz), 1,29 (3H, t, J =7,2 Hz), 0,92 (3H, t, J =7,4 Hz).

Exemplo 94

20 Preparação de 3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etila]-2-trifluormetil-1H-benzoimidazol -5-il} -N-hidróxi -acrilamida (118)

O composto título (118) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 57, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 94,6%, tR =2,07 min. LC-EM (ESI) m/z: 427 ([M+H]⁺). ¹H RMN
25 (CD₃OD) δ 8,04 (1 H, s), 7,80 (2H, s), 7,72 (1 H, d, J =15,8 Hz), 6,56 (1 H, d, J =15,6 Hz), 4,85 (2H), 3,61 (2H, t, J =8,5 Hz), 3,42 (2H, qt, J =7,2 Hz), 3,26 (2H), 1,75 (2H, m), 1,39 (9H, m, J =7,5 Hz), 0,93 (3H, t, J =7,0 Hz).

Exemplo 95Preparação de 3-[1-(2-Dipropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (120)

O composto título (120) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 100%. LC-EM m/z: 331 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO-*d*₆) δ 0,86 (6H, d), 1,64 (4H, m), 3,09 (4H, m), 3,60 (2H, m), 4,76 (2H, m), 6,53 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,75 (1H, m), 9,93 (1H, bs).

Exemplo 96Preparação de N- Hidróxi-3- (1- {2- [isopropil-(3-metil-butil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida (121)

O composto título (121) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 98,7%; tR =1,02 min. LC-EM (m/z): 358 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO-*d*₆) δ 0,88 (6H, d), 1,28 (6H, m), 1,59 (3H, m), 3,10 (3H, m), 3,68 (2H, m), 4,71 (2H, m), 6,50 (1H, d), 7,50 (2H, m), 7,59 (1H, m), 7,63 (1H, m), 8,52 (1H, m), 9,50 (1H, bs), 10,70 (1H, bs).

Exemplo 97Preparação de 3- (1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (122)

O composto título (122) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm: 97,8%; tR =0,93 min. LC-EM m/z: 345 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO-

cfe) δ 0,84 (9H, s), 1,52 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,17 (2H, m), 3,68 (2H, m), 4,80 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,59 (2H, m), 7,86 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,82 (1 H, m), 10,10 (1H, bs).

Exemplo 98

5 Preparação de 3-(1-{2-[(2-Etil-butil)-metil-amino]-etil})-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (123)

O composto título (123) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC a 254 nm:
10 97,7%; t_R =0,87 min. LC-EM m/z : 345 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,81 (6H, m), 1,29 (4H, m), 1,69 (1H, m), 2,89 (3H, s), 3,08 (2H, m), 3,59 (2H, m), 4,77 (2H, m), 6,53 (1H, d), 7,52 (2H, m), 7,86 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,80 (1H, m), 9,54 (1H, bs).

15 Exemplo 99

Preparação de 3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (126)

O composto título (126) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de
20 materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 100%; t_R =1,01 min. LC-EM m/z : 331 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,88 (9H, s), 1,44 (2H, m), 2,92 (2H, m), 3,50 (2H, m), 4,66 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,58 (2H, m), 7,82 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,74 (1H, m).

25 Exemplo 100

Preparação de N-Hidróxi-3-{1-[2-(metil-pent-4-enil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida (127)

O composto título (127) foi preparado de acordo

com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 100%; t_R = 0,92 min. LC-EM m/z : 329 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,17 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,65 (2H, m), 4,80 (2H, m), 5,03 (2H, m), 5,75 (1H, m), 6,57 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,69 (1H, m), 7,90 (1H, m), 7,97 (1H, m), 8,92 (1H, m), 10,29 (1H, bs).

Exemplo 101

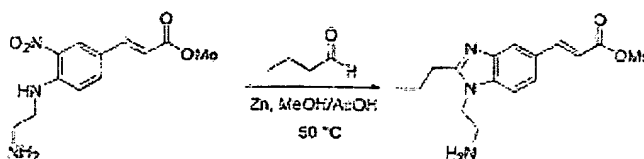
Preparação de 3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-propil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (128)

O composto título (128) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 99,0%; t_R = 1,18 min. LC-EM m/z : 373 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,88 (12H, m), 1,51 (2H, m), 1,64 (2H, m), 3,10 (4H, m), 3,63 (2H, m), 4,76 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,65 (2H, m), 7,80 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,83 (1H, m), 9,93 (1H, bs).

Exemplo 102

Preparação de 3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etila]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida (130)

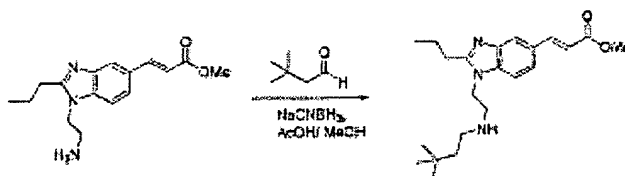
Etapa 1: Ciclização



Ao material de partida (IIIa2, 3,34 g, 12,6 mmol) em 20% AcOH em MeOH (33 mL, 0,2 M) foi acrescentado butiral-

deído (1,7 mL, 18,9 mmol) seguido por pó de zinco (4,12 g, 63 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 50°C e agitada a esta temperatura por 30 minutos. O término de reação foi monitorado por HPLC e LCMS. O solvente foi então evaporado à
 5 secura e o bruto foi dissolvido com acetato de etila, em seguida carbonato de sódio saturado aquoso foi acrescentado até pH =9 e a mistura foi centrifugada spin a 9000 rpm por 10 min. O líquido foi decantado e o sólido foi enxaguado com acetato de etila (sonicado). O líquido foi extraído com acetato de etila e então purificado por cromatografia flash (sílica, 3% MeOH em DCM) para dar metil éster de ácido 3-[1-(2-Amino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico.
 10 Rendimento = 25 %, LC-EM m/z: 288 ($[M+H]^+$).

Etapa 2: Aminoação Redutiva



15 A metil éster de ácido 3-[1-(2-Amino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (1,2 g, 4,2 mmol) em MeOH (40 mL) foi acrescentado 3,3-Dimetil-butiraldeído (0,524 mL, 4,2 mmol). A mistura resultante foi agitada a ta por 2 horas antes da adição de ácido acético (2 mL) e ciano-
 20 boridrato de sódio (0,395 g, 6,3 mmol) e a reação foi agitada a ta por mais 30 minutos. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em DCM sob o qual foi lavado com bicarbonato de sódio aquoso, água e salmoura. A camada orgânica

combinada, após procedimento, foi purificada por cromatografia flash (sílica, 4% MeOH em DCM). LC-EM m/z: 372 ($[M+H]^+$).

Etapas 3: formação de ácido hidroxâmico.

O composto título (130) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1 (Etapa 4), pelo uso de materiais de partida apropriados.

Sal TFA de 130: Pureza HPLC: 99,9%; LC-EM m/z: 373 ($[M+H]^+$). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,89 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,44 (d, 1 H, $J = 15,7$ Hz), 6,44 (d, 1 H, $J = 15,7$ Hz), 4,81 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,65 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,23-3,19 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, 7,3 Hz), 0,96 (s, 9H). O sal de Dicloridrato de 130 foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 50, Etapa 4 e 5, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 98,1 %; LC-EM m/z: 373 ($[M+H]^+$). ^1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 10,89 (1H, br s), 9,77 (2H, b, $-NH_2^+$), 8,12 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,97 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 6,64 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 4,88 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,41 (2H, m), 3,26 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,91 (2H, m), 1,90 (2H, sexteto, $J = 7,6$ Hz), 1,56 (2H, m), 1,05 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,88 (9H, s); ^{13}C RMN ($DMSO-c/6$) δ 162,4, 155,9, 137,4 (CH), 132,8, 132,4, 131,8 (br), 124,6 (CH), 120,2 (CH), 113,2 (CH), 113,0 (CH), 44,9, 44,0, 41,1, 38,6, 29,4 (Cq), 28,9, 27,1, 19,9, 13,5.

Exemplo 103

Preparação de 3- [1 -[2- (3,3-Dimetil-butilamino)-etila]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-

acrilamida (131)

O composto título (131) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 102, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 92%; LC-EM
 5 m/z: 401([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,89 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H, J =8,5 Hz), 7,77 (d, 1 H, J =8,7 Hz), 7,63 (d, 1H, J =15,8 Hz), 6,55 (d, 1H, J =15,7 Hz), 4,91-4,81 (m, 2H), 3,58 (t, 2H, J =6,5 Hz), 3,13-3,08 (m, 4H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

10 Exemplo 104

Preparação de 3- [1- {2- [Di- (3,3-dimetil-butil)-amino]-etil} -2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (132)

O composto título (132) foi preparado de acordo
 15 com os procedimentos descritos no Exemplo 102, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 96%; LC-EM m/z: 485([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,93 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H, J =8,5 Hz), 7,80 (d, 1 H, J =8,7 Hz), 7,72 (d, 1 H, J =15,8 Hz), 6,59 (d, 1 H, J =15,8 Hz), 5,00 (t, 2H, J =6,5
 20 Hz), 3,67 (t, 2H, J =7,5 Hz), 3,13-3,08 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,14 (s, 9H), 0,96 (s, 18H).

Exemplo 105

Preparação de 3- {1- [2-(2,2-Dimetil-propilamino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida (133)

25 O composto título (133) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 99,9%; LC-EM m/z: 317([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,82 (s, 1 H), 7,94 (s, 1

H), 7,83 (d, 1 H, J =8,5 Hz), 7,75 (d, 1H, J =8,7 Hz), 7,66 (d, 1H, J =15,8 Hz) 6,53 (d, 1H, J =15,8 Hz), 4,92-4,78 (m, 2H) 3,64 (t, 2H, J =7,0 Hz), 2,98 (s, 2H), 1,09 (s, 9H).

Exemplo 106

5 Preparação de 3-(1-{2-[(2,2-Dimetil-propil)-propil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (134)

O composto título (134) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 76, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 99,9%; LCMS
10 m/z: 359 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 9,07 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H) 7,92 (d, 1 H, J =8,7 Hz), 7,78 (d, 1H, J =8,4 Hz), 7,66 (d, 1H, J =15,8 Hz), 6,56 (d, 1H, J =15,8 Hz), 4,99-4,97 (m, 2H), 3,74 (t, 2H =7,0 Hz) 3,32-3,20 (m, 4H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,92 (t, 3H, J =7,1 Hz).

15 Exemplo 107

Preparação de 3- {1- [2- (3,3-Dimetil-butilamino)-etila] -2-etil -1H-benzoimidazol-5-il} -N-hidróxi-acrilamida (135)

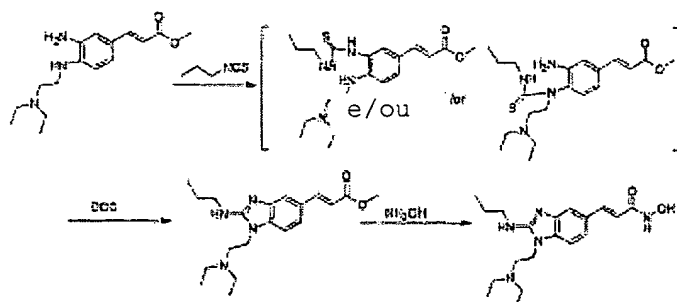
O composto título (135) foi preparado de acordo
20 com os procedimentos descritos no Exemplo 102, pelo uso de materiais de partida apropriados. Pureza HPLC: 94,3%; LCMS m/z: 359 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,69 (d, 1H, J =8,0 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J =9,8 Hz), 6,89 (d, 1H, J =16,1 Hz), 6,08 (d, 1H, J =15,7 Hz), 4,80-4,70 (m, 2H), 3,55-3,45
25 (m, 2H), 3,20-3,19 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, 7,4 Hz), 0,81 (s, 9H).

Exemplo 108

Preparação de 3-tl-(2-Dietilamino-etil)-2-propila-

mino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida (105)

O composto título (105) foi produzido de acordo com o seguinte esquema sintético.



Pureza HPLC: 100%. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 0,97 (3H, t,
 5 J = 7,32 Hz), 1,22 (6H, m), 1,68 (2H, m), 3,09-3,60 (10H, m),
 6,47 (1H, d, J = 15,80 Hz), 7,52-7,64 (4H, m), 9,03 (2H, bs),
 10,10 (1H, s), 10,81 (1H, s).

Exemplo 109

Preparação de 3- [1- (3-Dimetilamino-2,2-dimetil-
 10 propil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acri-
lamida (115)

O composto título (115) foi produzido pelo uso de método análogo ao composto (105). Pureza HPLC: 97%. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 0,97 (3H, t, J = 7,28), 1,15 (6H, s), 1,69 (2H,
 15 m, J = 7,28 Hz), 2,89 (6H, s), 3,28 (2H, s), 3,42 (2H, m),
 4,15 (2H, s), 6,47 (2H, d, J = 15,80), 7,49-7,75 (4H, m),
 8,94 (1H, bs), 9,42 (1H, bs), 10,81 (1H, bs), 13,44 (1H, bs).

Exemplo 110

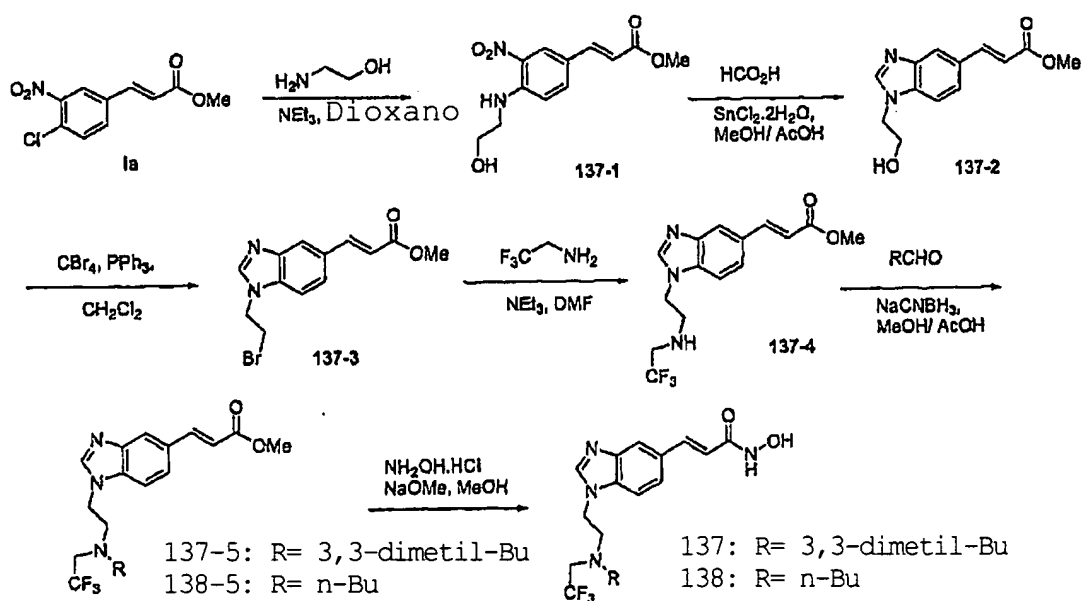
Preparação de 3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-
 20 amino]-etil}-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acri-
lamida (136)

O composto título (136) foi preparado pela reação de 3-{1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etila]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida (130) com formaldeído (10 eq.) e NaBH₃CN (3 eq.) em MeOH. Sal TFA de 136: Pureza HPLC a 254 nm, 99,8%; LCMS (ESI) m/z: 387 ([M + H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,81 (2H, m), 3,62 (2H, br t-como), 3,20 (2H, m), 3,13 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,01 (3H1 s), 1,93 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,10 (3H1 1, J = 7,2 Hz), 0,93 (9H1 s).

Exemplo 111

Preparação de 3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-(2,2,2-triflúor-etil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (137)

O composto título (137) foi preparado como sal TFA de acordo com os procedimentos descritos como abaixo.



A uma solução de metil éster de ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (Ia, 3 g, 12 mmol) em dioxano (100 mL) foi acrescentado 2-aminoetanol (2,2 mL, 37 mmol) e trietilamina (3,4 mL, 25 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 90°C por 48 horas onde todo o material de partida tenha sido convertido ao produto. O solvente foi evaporado resultando em composto 137-1, O sólido foi lavado com água (x 3) e seca sobre Na₂SO₄, Rendimento: 88%. Pureza a 254 nm: 98 %, t_R =2,4 min. LCMS m/z: 267 ([M+H]⁺).

10

Etapa 2

A uma solução de metil éster de ácido 3-[4-(2-hidróxi-etilamino)-3-nitro-fenila]-acrílico (137-1, 0,200 g, 0,75 mmol) em MeOH (3,7 mL) foi acrescentado HCO₂H (0,226 mL, 6 mmol) e SnCl₂•2H₂O (0,982 g, 3,7 mmol). A mistura reacional foi deixada agitar a 50°C por 16 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi basificado e então extraído com acetato de etila. O bruto não purificado foi usado para a próxima etapa. LCMS m/z: 247 ([M+H]⁺).

15

Etapa 3

20

A uma solução de metil éster de ácido 3-[1-(2-hidróxi-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico bruto (137-2, 0,120 g, 0,49 mmol) em CH₂Cl₂ (3,5 mL) foi acrescentado PPh₃ (0,383 g, 1,46 mmol) e CBr₄ (0,485 g, 1,46 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos e então lavada com água (x2) e salmoura (x1), seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O composto 137-3 foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa. Rendimento: 80%. Pureza a 254 nm: 99,9 %, t_R =1,2 min. LCMS m/z: 309/311 ([M+H]⁺).

25

Etapa 4

A uma solução de metil éster de ácido 3-[1-(2-bromo-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (137-3, 72 mg, 0,23 mmol) em anidro N, N-dimetilformamida (2,5 mL) em um 4 mL tubo de ensaio foi acrescentado 2,2,2-trifluoretilamina (185 µl, 2,32 mmol) e trietilamina (321 µl, 2,32 mmol). A mistura reacional foi agitada a 80°C por 16 horas. Acetato de etila e água foram acrescentados à mistura reacional. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (x2). Então, a camada orgânica combinada foi lavada com água (x1) e salmoura (x1). O bruto não purificado foi usado para a próxima etapa reacional. LCMS m/z: 328 ([M+H]⁺).

Etapa 5

O metil éster de ácido 3-{1-[2-(2,2,2-trifluoretilamino)etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico bruto acima (137-4) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e AcOH (0,5 mL). Então, 3,3-dimetilbutiraldeído (42 µl, 0,336 mmol) foi acrescentado e a mistura resultante foi agitada por 2 horas antes da adição de NaCNBH₃ (21 mg, 0,336 mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos. O solvente foi removido e o resíduo foi re-dissolvido em CH₂Cl₂ e lavada com NaHCO₃ saturado (x2), água (x2) e salmoura (x1). O bruto 137-5: LCMS m/z: 412 ([M+H]⁺).

Etapa 6

O bruto 137-5 foi então convertido ao composto título (137) como sal TFA de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, Pureza HPLC a 254 nm: 99,9 %, t_R = 2,4 min. LCMS m/z: 413 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 0,79 (9H, s),

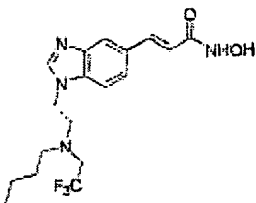
1,04-1,08 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 3,11 (2H, t, J =5,4 Hz), 3,20 (2H, q, J =9,7 Hz), 4,54 (2H, t, J =5,3 Hz), 6,61 (1H, d, J =15,7 Hz), 7,74 (1H, d, J =15,7 Hz), 7,85-7,96 (2H, m), 7,99 (1 H, s), 9,11 (1H, s).

5

Exemplo 112

Preparação de 3-(1-{2-[Butil-(2,2,2-trifluór-etil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (138)

O composto título (138) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 111, pelo uso de
10 materiais de partida apropriados.



Pureza HPLC a 254 nm: 99,9 %, tR =2,8 min. LCMS
m/z: 385 ([M+H]⁺). ¹H RMN (CD₃OD) δ 0,79 (3H, t, J =7,2 Hz),
1,15-1,24 (4H, m), 2,64 (2H, t, J =6,9 Hz), 3,12 (2H, t, J
=5,5 Hz), 3,20 (2H, q, J =9,7 Hz), 4,55 (2H, t, J =5,4 Hz),
15 6,60 (1H, d, J =15,7 Hz), 7,74 (1H, d, J =15,8 Hz), 7,83-
7,92 (2H, m), 7,98 (1H, s), 9,07 (1H, s).

Os seguintes compostos são exemplos representati-
vos preparados por métodos divulgados ou análogos àqueles
divulgados nos Exemplos 1-112 acima:

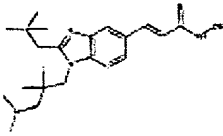
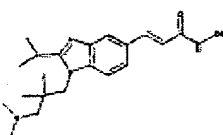
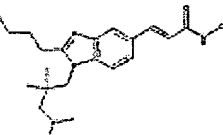
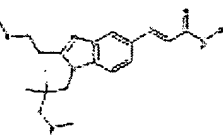
Com-

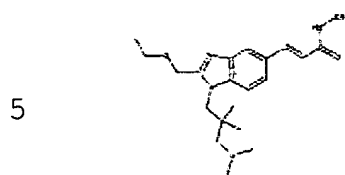
posto

Estrutura

m/z [M+H]⁺

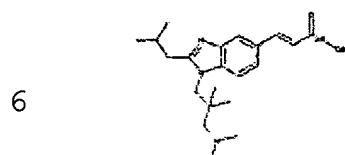
Nome

- | | | | |
|---|---|-----|---|
| 1 |  | 387 | 3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida |
| 2 |  | 359 | 3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida |
| 3 |  | 373 | 3-[2-butyl-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida |
| 4 |  | 391 | 3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida |



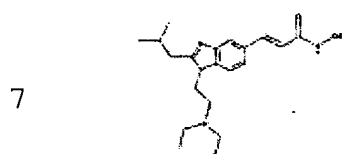
375

3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



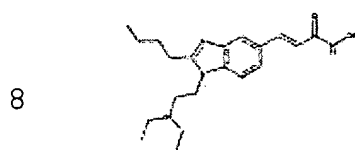
373

3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



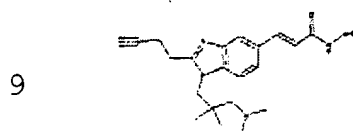
359

3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



359

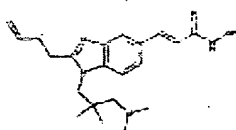
3-[2-Butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



369

3-[2-but-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida

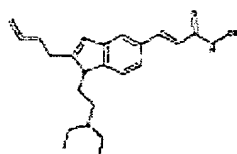
10



371

3-[2-but-3-enil-1-
(3-dimetilamino-2,2-
dimetil-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

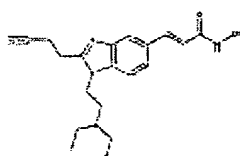
11



357

3-[2-but-3-enil-1-
(2-dietilamino-
etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

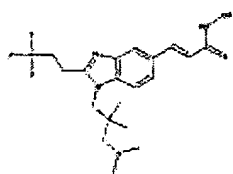
12



355

3-[2-but-3-inil-1-
(2-dietilamino-
etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

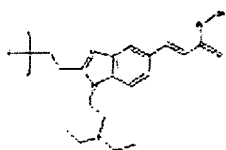
13



413

3-[1-(3-
Dimetilamino-2,2-
dimetil-propil)-2-
(3,3,3-triflúor-
propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

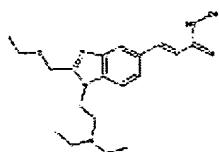
14



399

3-[1-(2-Dietilamino-
etil)-2-(3,3,3-
triflúor-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

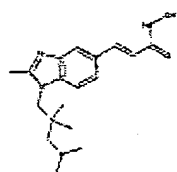
15



361

3-[1-(2-Dietilamino-
etil)-2-etoximetil-
1H-benzoimidazol-5-
il]-N-hidróxi-
acrilamida

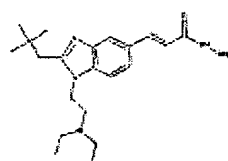
16



331

3-[1-(3-
Dimetilamino-2,2-
dimetil-propil)-2-
metil-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

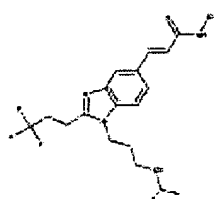
17



373

3-[1-(2-Dietilamino-
etil)-2-(2,2-
dimetil-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

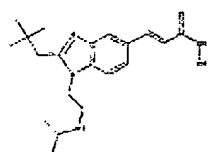
18



399

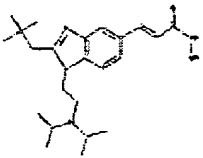
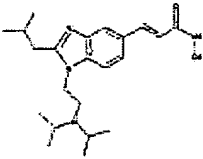
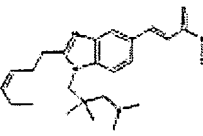
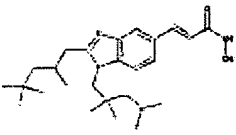
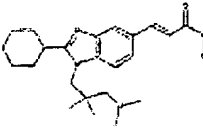
N-Hidróxi-3-[1-(3-
isopropilamino-
propil)-2-(3,3,3-
triflúor-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
acrilamida

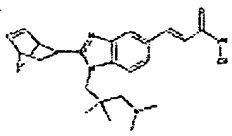
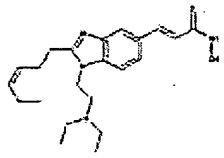
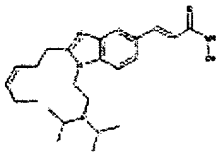
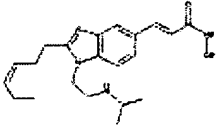
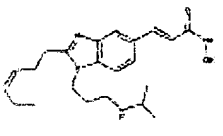
19

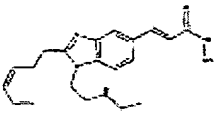
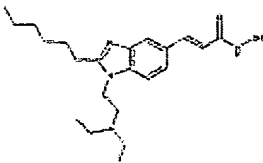
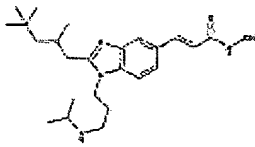
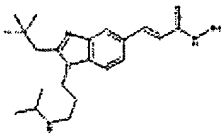
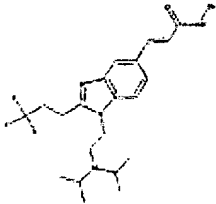


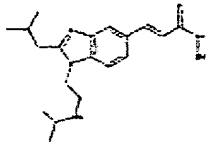
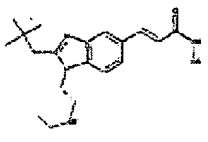
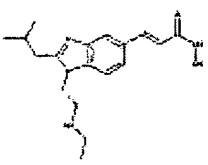
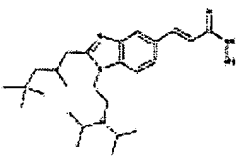
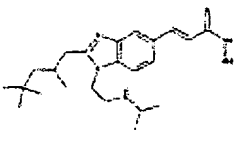
359

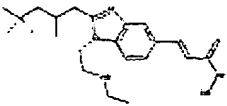
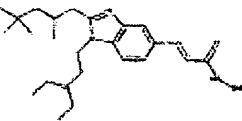
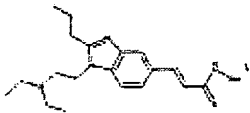
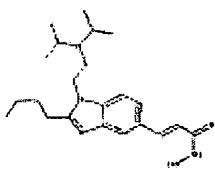
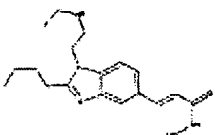
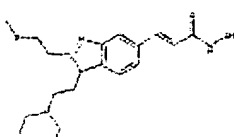
3-[2-(2,2-Dimetil-
propil)-1-(2-
isopropilamino-
etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

20		401	3-[1-(2-Diisopropilamino- etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
21		387	3-[1-(2-Diisopropilamino- etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
22		399	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
23		429	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
24		399	3-[2-Cicloexil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida

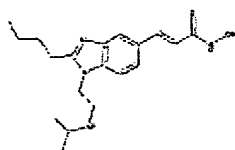
25		409	3-[2-Biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidr3xi-acrilamida
26		385	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidr3xi-acrilamida
27		413	3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidr3xi-acrilamida
28		371	3-[2-Hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidr3xi-acrilamida
29		385	3-[2-Hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidr3xi-acrilamida

30		357	3-[1-(2-Etilamino- etil)-2-hex-3-enil- 1H-benzoimidazol-5- il]-N-hidróxi- acrilamida
31		387	3-[1-(2-Dietilamino- etil)-2-hexil-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
32		415	N-Hidróxi-3-[1-(3- isopropilamino- propil)-2-(2,4,4- trimetil-pentil)-1H- benzoimidazol-5-il]- acrilamida
33		373	3-[2-(2,2-Dimetil- propil)-1-(3- isopropilamino- propil)-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
34		427	3-[1-(2- Diisopropilamino- etil)-2-(3,3,3- triflúor-propil)-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida

35		345	N-Hidróxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
36		345	3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
37		331	3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
38		443	3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
39		401	N-Hidróxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida

40		387	3-[1-(2-Etilamino- etil)-2-(2,4,4- trimetil-pentil)-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
41		415	3-[1-(2-Dietilamino- etil)-2-(2,4,4- trimetil-pentil)-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
42		345	3-[1-(2-Dietilamino- etil)-2-propil-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
43		387	3-[2-butil-1-(2- diisopropilamino- etil)-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
44		331	3-[2-butil-1-(2- etilamino-etil)-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
45		377	3-[1-(2- Dimetilamino-etil)- 2-(2-metilsulfanil- etil)-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida

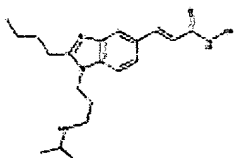
46



345

3-[2-butyl-1-(2-
isopropilamino-
etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

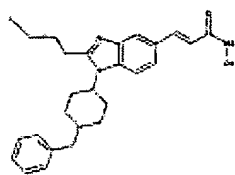
47



359

3-[2-butyl-1-(3-
isopropilamino-
propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

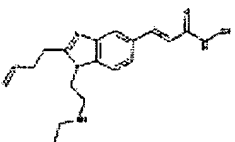
48



433

3-[1-(1-Benzil-
piperidin-4-il)-2-
butil-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

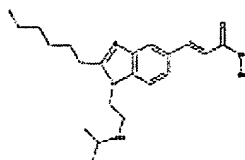
49



329

3-[2-but-3-enil-1-
(2-etilamino-etil)-
1H-benzoimidazol-5-
il]-N-hidróxi-
acrilamida

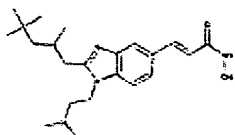
50



373

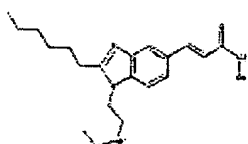
3-[2-Hexil-1-(2-
isopropilamino-
etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

51



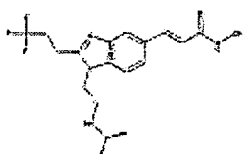
387

52



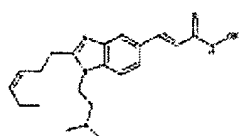
359

53



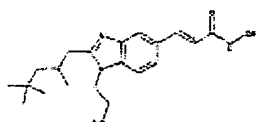
385

54



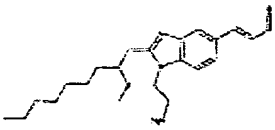
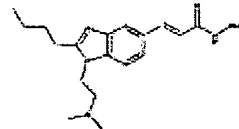
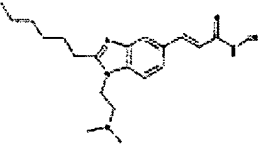
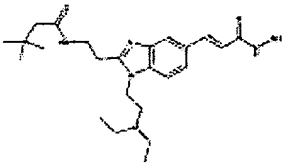
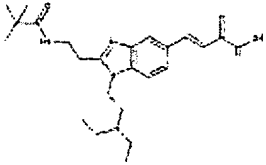
357

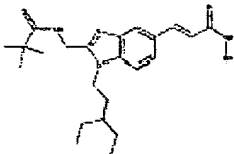
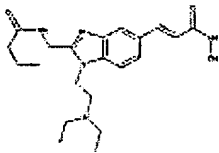
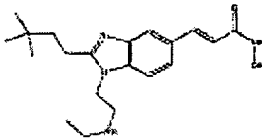
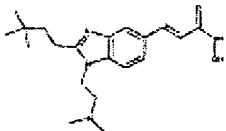
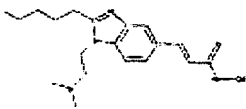
55

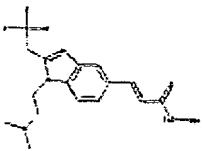
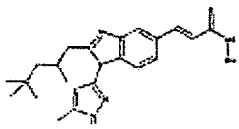
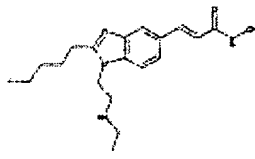
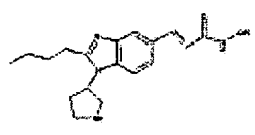
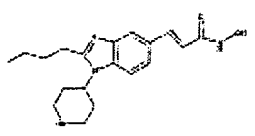
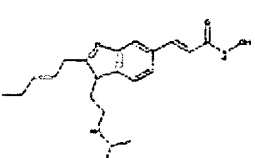


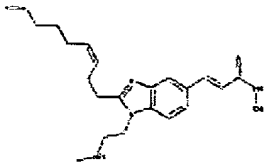
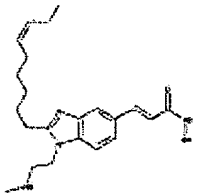
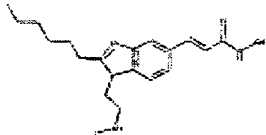
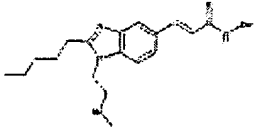
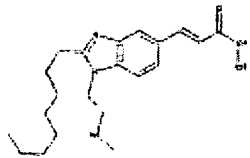
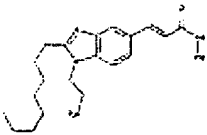
359

3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-
2-(2,4,4-trimetil-
pentil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida
3-[1-(2-Etilamino-
etil)-2-hexil-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida
N-Hidróxi-3-[1-(2-
isopropilamino-
etil)-2-(3,3,3-
triflúor-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
acrilamida
3-[1-(2-
Dimetilamino-etil)-
2-hex-3-enil-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida
3-[1-(2-Amino-etil)-
2-(2,4,4-trimetil-
pentil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

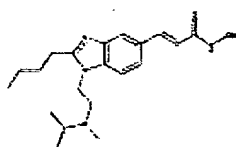
56		403	3-[1-(2-Amino-etil)- 2-(2-metóxi-nonil)- 1H-benzoimidazol-5- il]-N-hidróxi- acrilamida
57		331	3-[2-butyl-1-(2- dimetilamino-etil)- 1H-benzoimidazol-5- il]-N-hidróxi- acrilamida
58		359	3-[1-(2- Dimetilamino-etil)- 2-hexil-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
59		444	N-{2-[1-(2- Dietilamino-etil)-5- (2-hidroxicarbamoíla- vinil)-1H- benzoimidazol-2-il]- etil}-3,3-dimetil- butiramida
60		430	3-{1-(2-Dietilamino- etil)-2-[2-(2,2- dimetil- propionilamino)- etila]-1H- benzoimidazol-5-il}- N-hidróxi-acrilamida

61		416	3-[1-(2-Dietilamino- etil)-2-[(2,2- dimetil- propionilamino)- metila]-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
62		402	N-[1-(2-Dietilamino- etil)-5-(2- hidroxicarbamoíla- vinil)-1H- benzoimidazol-2- ilmetil]-butiramida
63		359	3-[1-(2-etilamino- etil)-2-(3,3- dimetil-butil)-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida
64		359	3-[2-(3,3-Dimetil- butil)-1-(2- Dimetilamino-etil)- 1H-benzoimidazol-5- il]-N-hidróxi- acrilamida
65		345	3-[1-(2- Dimetilamino-etil)- 2-pentil-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidróxi-acrilamida

66		396	3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,2,2-triflúor-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
67		396	3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
68		345	3-(2-butil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida
69		329	3-(2-butil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida
70		343	N-Hidróxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
71		359	3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida

72		385	N-Hidróxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-não-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
73		385	N-Hidróxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-não-6-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
74		345	3-[2-Hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
75		331	N-Hidróxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
76		373	N-Hidróxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
77		359	3-[1-(2-Amino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida

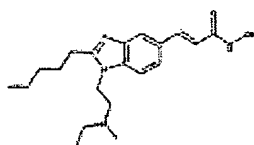
78



359

3-{2-butyl-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida

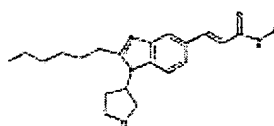
79



359

3-{1-[2-(Etil-metil-amino)-etila]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida

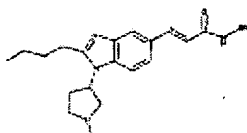
80



357

3-(2-Hexil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida

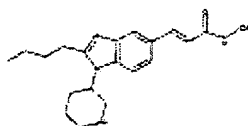
81



343

3-[2-butyl-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida

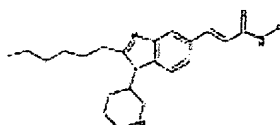
82



371

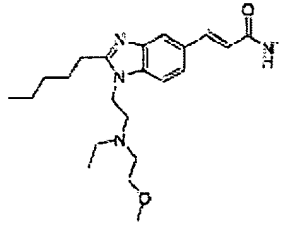
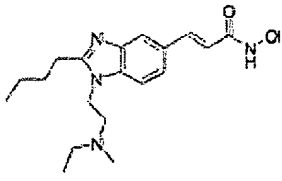
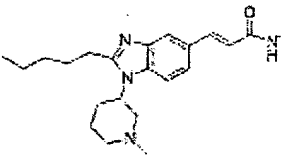
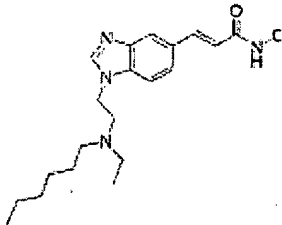
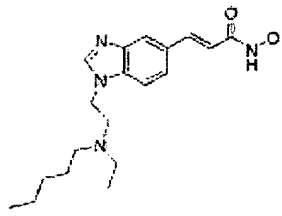
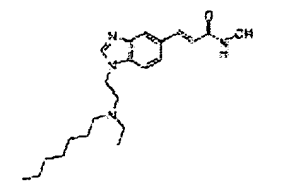
3-(2-butyl-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida

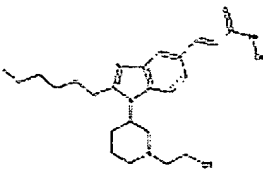
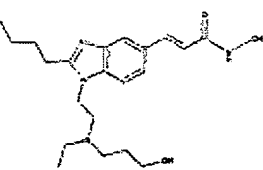
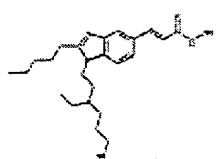
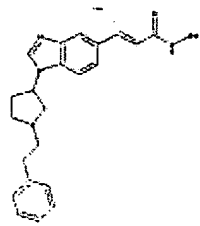
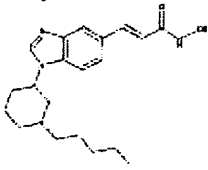
83



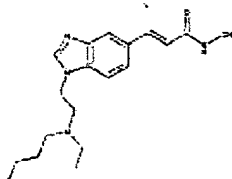
343

3-(2-Hexil-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida

84		403	3-(1-{2-[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida
85		345	3-{2-butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida
86		371	N-Hidróxi-3-[1-(1-metil-piperidin-3-il)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
87		359	3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida
88		345	3-{1-[2-(Etil-pentil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida
89		373	3-{1-[2-(Etil-heptil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida

90		415	3-{2-Hexil-1-[1-(2-hidróxi-etil)-piperidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida
91		389	3-(2-butil-1-{2-[etil-(3-hidróxi-propil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida
92		403	3-(1-{2-[Etil-(3-hidróxi-propil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida
93		377	(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-fenotilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)acrilamida
94		357	(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-pentilpiperidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)acrilamida

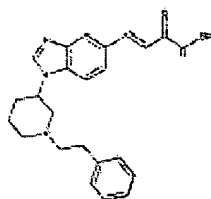
95



331

3-{1-[2-(Butil-etil-
amino)-etila]-1H-
benzoimidazol-5-il}-
N-hidróxi-acrilamida

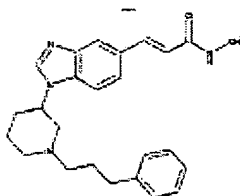
96



391

(E)-N-hidróxi-3-(1-
(1-fenotilpiperidin-
3-il)-1H-
benzoimidazol-5-
il)acrilamida

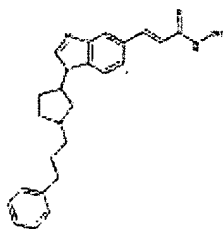
97



405

(E)-N-hidróxi-3-(1-
(1-(3-
fenilpro-
pil)piperidin-3-il)-
1H-benzoimidazol-5-
il)acrilamida

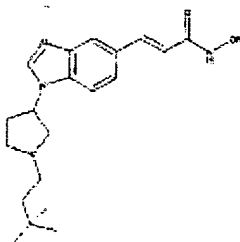
98



391

(E)-N-hidróxi-3-(1-
(1-(3-
fenilpro-
pil)pirrolidin-3-
il)-1H-
benzoimidazol-5-
il)acrilamida

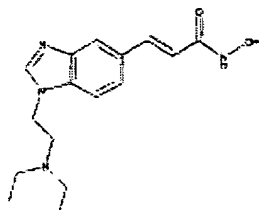
99



357

3-{1-[1-(3,3-
Dimetil-butil)-
pirrolidin-3-il]-1H-
benzoimidazol-5-il}-
N-hidróxi-acrilamida

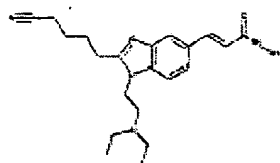
100



303

(E)-3-(1-(2-(diethylamino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida

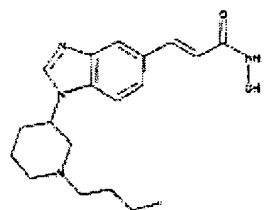
101



384

3-[2-(4-Ciano-butil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida

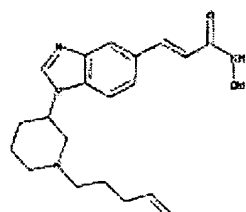
102



343

(E)-3-(1-(1-butilpiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida

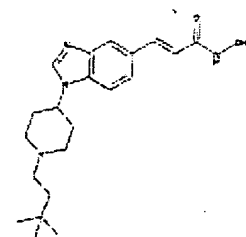
103



355

(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-(pent-4-enil)piperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida

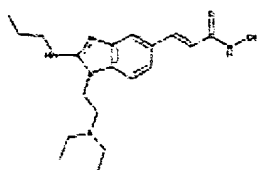
104



371

(E)-3-(1-(1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida

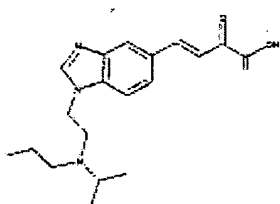
105



360

3-[1-(2-Dietilamino-
etil)-2-propilamino-
1H-benzoimidazol-5-
il]-N-hidróxi-
acrilamida

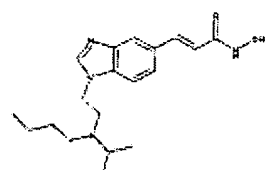
107



331

(E)-N-hidróxi-3-(1-
(2-
(isopro-
pil(propil)amino)eti
1)-1H-
benzo[d]imidazol-5-
il)acrilamida

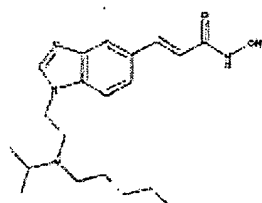
108



345

3-{1-[2-(Butil-
isopropil-amino)-
etila]-1H-
benzoimidazol-5-il}-
N-hidróxi-acrilamida

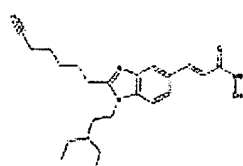
109



359

N-Hidróxi-3-{1-[2-
(isopropil-pentil-
amino)-etila]-1H-
benzoimidazol-5-il}-
acrilamida

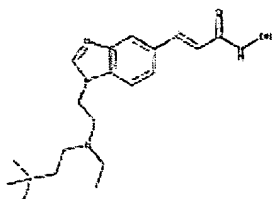
110



398

3-[2-(5-Ciano-
pentil)-1-(2-
dietilamino-etil)-
1H-benzoimidazol-5-
il]-N-hidróxi-
acrilamida

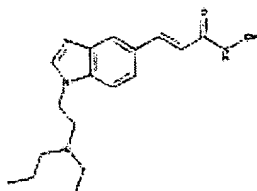
111



359

3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-etil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida

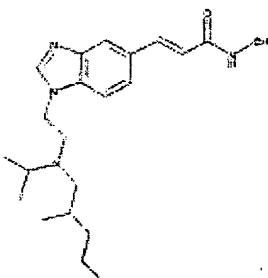
112



317

3-{1-[2-(Etil-propil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida

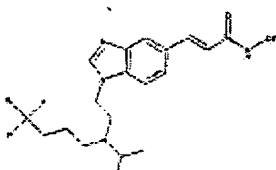
113



373

N-Hidróxi-3-(1-{2-[isopropil-(2-metil-pentil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida

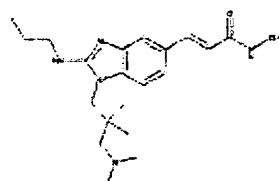
114



399

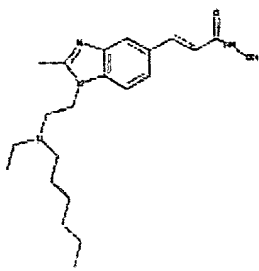
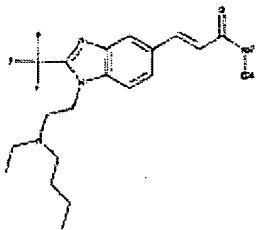
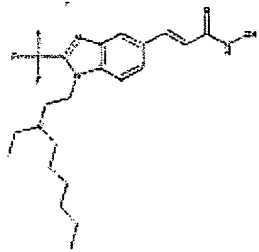
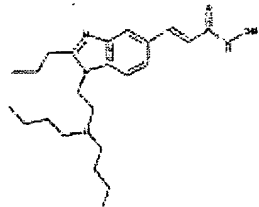
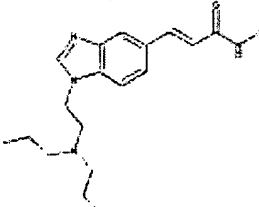
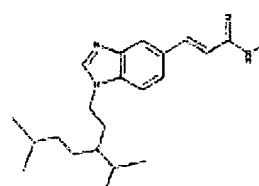
(E)-N-hidróxi-3-(1-(2-(isopropil(4,4,4-trifluorbutil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida

115

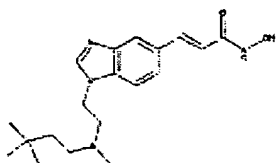


374

3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida

116		373	3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etila]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida
117		399	3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etila]-2-trifluormetil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida
118		427	3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etila]-2-trifluormetil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida
119		401	(E)-3-(1-(2-(dibutilamino)etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida
120		331	3-[1-(2-Dipropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida
121		359	N-Hidróxi-3-(1-{2-[isopropil-(3-metil-butyl)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida

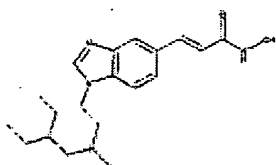
122



345

3-(1-(2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-amino]-etil)-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida

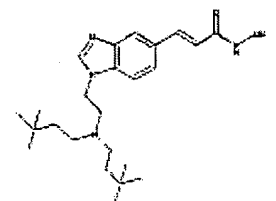
123



345

3-(1-(2-[(2-Etil-butil)-metil-amino]-etil)-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida (E)-3-(1-(2-(di(3,3-

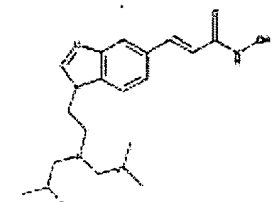
124



415

dimetilbutil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida (E)-3-(1-(2-

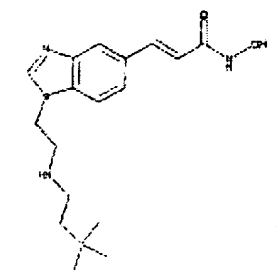
125



359

(diisobutilamino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida

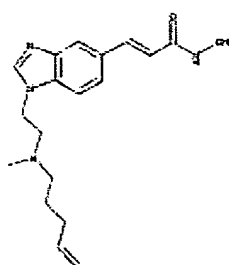
126



331

3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida

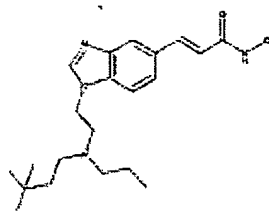
127



329

N-Hidróxi-3-{1-[2-(metil-pent-4-enil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida

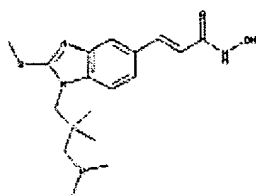
128



373

3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-propil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida

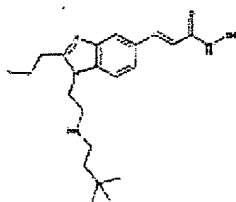
129



363

3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida

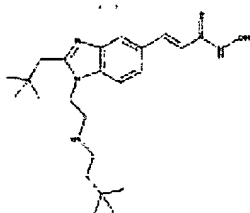
130



373

3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etila]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida

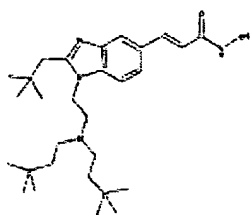
131



401

3-[1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etila]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida

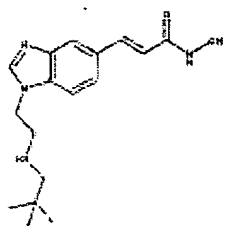
132



485

3-[1-{2-[Di-(3,3-
dimetil-butyl)-
amino]-etil}-2-(2,2-
dimetil-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

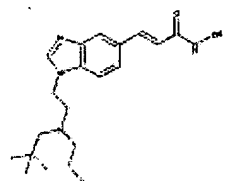
133



317

3-{1-[2-(2,2-
Dimetil-
propilamino)-etila]-
1H-benzoimidazol-5-
il]-N-hidróxi-
acrilamida

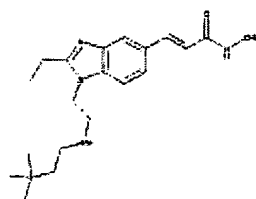
134



359

3-(1-{2-[(2,2-
Dimetil-propil)-
propil-amino]-etil}-
1H-benzoimidazol-5-
il)-N-hidróxi-
acrilamida

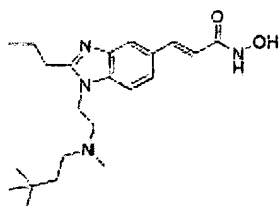
135



359

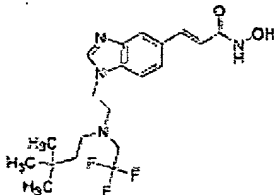
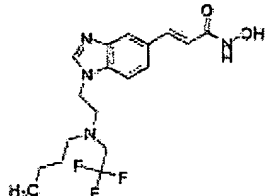
3-{1-[2-(3,3-
Dimetil-butilamino)-
etila]-2-etil-1H-
benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida

136



387

3-(1-{2-[(3,3-
Dimetil-butyl)-
metil-amino]-etil}-
2-propil-1H-
benzoimidazol-5-il)-
N-hidróxi-acrilamida

137		413	3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-(2,2,2-triflúor-etil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida
138		385	3-(1-{2-[Butil-(2,2,2-triflúor-etil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida

Testes Biológicos e Ensaio Enzimático

Expressão e Purificação de Proteína Recombinante

GST-HDAC1

A livraria de DNAC humano foi preparada usando células SW620 cultivadas. A amplificação de região de codificação de HDAC 1 humano a partir dessa livraria de DNAC foi clonada separadamente em vector de expressão pDEST20 de baculovirus (GATEWAY Cloning Technology, Invitrogen Pte Ltd). O construto pDEST20-HDAC1 foi confirmado por seqüenciamento de DNA. Baculovirus recombinante foi preparado usando o método Bac-A-Bac seguindo a instrução do produtor (Invitrogen Pte Ltd). O título do Baculovirus foi determinado por ensaio de placa como sendo aproximadamente 10^8 PFU/mL.

A expressão de GST-HDAC1 foi feita infectando-se

células SF9 (Invitrogen Pte Ltd) com baculovirus pDEST20-HDAC1 a MOI=1 por 48 h. O lisado celular solúvel foi incubada com contas pré-equilibradas de Glutathione Sefarose 4B (Amersham) a 4°C por 2 h. As contas foram lavadas com tampão
 5 PBS por 3 vezes. A proteína GST-HDAC1 foi eluída por tampão de eluição contendo Tris a 50 mM, pH 8,0, NaCl a 150 mM, Triton X-100 a 1% e 10 mM ou Glutathione reduzido a 20 mM. O purificado GST-HDAC1 proteína foi dializado com HDAC armazenamento tampão contendo Tris 10 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM e
 10 MgCl₂ a 3mM, Glicerol a 20% foi acrescentado a proteína GST-HDAC1 purificada antes de armazenamento a -80°C.

Ensaio HDAC *in vitro* para determinação de valores de IC₅₀

O ensaio foi realizado em formato de 96 poços e o
 15 ensaio de atividade de HDAC baseado em fluorescência BIOMOL foi aplicado. A reação composta de tampão de ensaio, contendo Tris a 25 mM pH 7,5, NaCl a 137 mM, KCl a 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM, BSA 1 mg/mL, compostos testados, uma concentração apropriada de enzima HDAC1, substrato genérico *Fluor de lys* a 500
 20 µM para enzima HDAC1 e em seguida foi incubada à temperatura ambiente por 2 h. O desenvolvedor *Fluor de lys* foi acrescentado e a reação foi incubada por 10 min. Resumidamente, a desacetilação do substrato o sensibiliza ao desenvolvedor, que então gera um fluoróforo. O fluoróforo é excitado com luz
 25 a 360 nm e a luz emitida (460 nm) é detectada em um leitor de placa fluorimétrico (sistema de detecção Tecan Ultra Microplate, Tecan Group Ltd.).

O software analítico, Prism 4,0 (GraphPad Software

Inc) foi usado para gerar IC_{50} a partir de um série de dados. IC_{50} é definido como a concentração de composto necessária para 50% da inibição de atividade de enzima HDAC.

Os resultados da inibição da enzima HDAC de com-
5 postos representativos são demonstrados na Tabela 1 (a unidade é micromolar).

Tabela 1. IC_{50} da Atividade da Enzima HDAC1 (a unidade é micromolar)

Composto	IC_{50} (μM)	Composto	IC_{50} (μM)	Composto	IC_{50} (μM)
1	0,42	47	0,21	93	0,23
2	0,36	48	0,43	94	0,064
3	0,15	49	0,11	95	0,052
4	0,12	50	0,036	96	0,080
5	0,17	51	0,068	97	0,10
6	0,18	52	0,025	98	0,32
7	0,091	53	0,10	99	0,12
8	0,052	54	0,048	100	0,19
9	0,21	55	0,037	101	0,08
10	0,14	56	0,029	102	0,54
11	0,070	57	0,090	103	0,10
12	0,064	58	0,030	104	0,41
13	0,42	59	0,077	105	0,13
14	0,077	60	0,10	107	0,074
15	0,085	61	0,070	108	0,043
17	0,13	62	0,054	109	0,048
19	0,064	63	0,051	110	0,044
20	0,26	64	0,10	111	0,029

21	0,38	65	0,078	112	0,12
22	0,064	66	0,34	113	0,016
23	0,045	68	0,034	114	0,063
24	0,51	70	0,068	116	0,10
25	0,23	71	0,040	117	0,19
26	0,040	72	0,017	118	0,48
27	0,23	73	0,026	119	0,18
28	0,021	74	0,028	120	0,11
29	0,13	75	0,050	121	0,079
30	0,021	76	0,018	122	0,037
31	0,045	77	0,026	123	0,027
32	0,060	78	0,044	124	0,085
33	0,23	79	0,040	125	0,16
34	0,88	80	0,040	126	0,042
35	0,082	81	0,12	127	0,078
36	0,096	82	0,10	128	0,031
37	0,091	83	0,19	129	0,77
38	0,56	84	0,063	130	0,036
39	0,024	85	0,11	131	0,066
40	0,027	86	0,16	133	0,072
41	0,062	87	0,10	134	0,22
42	0,15	88	0,047	135	0,074
43	0,33	89	0,080	136	0,053
44	0,054	90	0,51	137	0,093
45	0,053	91	0,060	138	0,10
46	0,049	92	0,050		

terminação de Valores GI_{50}

Linhagens celulares humanas de câncer de cólon (Colo205, HCT116), linhagem celular de câncer de ovário (A2780), linhagem celular de hepatoma (HEP3B), linhagem celular de câncer de próstata (PC3) foram obtidas a partir de ATCC ou ECACC. As células Colo205 foram cultivadas em RPMI 1640 contendo L-Glutamina a 2 mM, FBS a 5%, Piruvato de Na 1,0 mM, 1 U/mL de penicilina e 1 µg de estreptomicina. As células HCT116 foram cultivadas em McCoy's contendo RPMI 1640 contendo L-Glutamina 2 mM, FBS 5%, 1 U/mL de penicilina e 1 µg de estreptomicina. As células A2780 foram cultivadas em RPMI 1640 contendo L-Glutamina 2 mM, FBS 5%, 1 U/mL de penicilina e 1 µg de estreptomicina. As células HEP3B foram cultivadas em EMEM contendo L-glutamina 2 mM, FBS 5%, 1% de aminoácidos não essenciais, 1mM Piruvato de Na, 1 U/mL de penicilina e 1 µg de estreptomicina. As células PC3 foram cultivadas em F12K, L-glutamina 2 mM, FBS 5%, 1 U/mL de penicilina e 1 µg de estreptomicina. As células PC3, Colo205, e HCT116 foram semeadas em placas de 96 poços a 1000, 5000 e 6000 células por poço respectivamente. As células A2780 e HEP3B foram semeadas em placas de 96 poços a 4000 células por poço respectivamente. As placas foram incubadas a 37°C, 5% CO₂, por 24 h. As células foram tratadas com compostos a diversas concentrações por 96 h. O crescimento celular foi então monitorado usando ensaio proliferação celular CyQUANT® (Invitrogen Pte Ltd). As curvas de resposta a dose foram traçadas para determinar valores GI_{50} para os compostos usando XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA). GI_{50} é

definido como a concentração de composto necessária para 50% a inibição de crescimento celular.

Os resultados da atividade de Inibição de Crescimento ou Celular de compostos representativos são demonstrados na Tabela 2 e 3. Os dados indicaram que os compostos dessa invenção são ativos na inibição de crescimento de célula tumoral.

Tabela 2. Atividade de Inibição de Crescimento ou Celular em Células Colo205 (a unidade é micromolar)

Composto	IC ₅₀ (μM)	Composto	IC ₅₀ (μM)	Composto	IC ₅₀ (μM)
1	0,50	47	3,6	93	2,14
2	2,12	48	0,78	94	0,60
3	2,22	49	1,75	95	0,57
4	2,62	50	0,17	96	0,70
5	2,58	51	0,26	97	0,67
6	2,69	52	0,21	99	1,89
7	0,81	53	1,05	100	2,25
8	0,56	54	0,46	101	2,44
9	1,87	55	0,91	102	2,08
10	1,77	56	0,90	103	0,48
11	0,48	57	0,65	104	1,99
12	0,51	58	0,38	105	1,77
13	5,5	59	2,28	107	0,63
14	0,63	60	2,48	108	0,44
15	1,50	61	1,32	109	0,49
17	1,19	62	2,60	110	1,74
19	0,53	63	0,54	111	0,21

20	2,66	64	0,73	112	0,88
21	2,51	65	0,56	113	0,61
22	0,75	66	8,8	114	0,72
23	0,19	68	0,52	116	0,70
24	2,99	70	7,0	117	1,80
25	2,38	71	0,24	118	1,88
26	0,37	72	0,16	119	0,77
27	1,42	73	0,23	120	0,49
28	0,18	74	0,55	121	0,49
29	1,92	75	1,20	122	0,15
30	0,31	76	0,29	123	0,15
31	0,42	77	0,67	124	0,54
32	0,74	78	0,54	125	0,68
33	2,11	79	0,45	126	0,42
34	4,4	80	1,37	127	0,34
35	0,66	81	1,0	128	0,14
36	0,86	82	1,23	129	3,9
37	1,09	83	4,9	130	0,15
38	1,94	84	1,03	131	0,33
39	0,23	85	1,52	133	0,56
40	0,16	86	2,08	134	2,30
41	0,92	87	1,07	135	0,26
42	0,96	88	0,55	136	0,39
43	1,86	89	0,87	137	1,97
44	0,87	90	8,1	138	1,96
45	0,54	91	2,40		
46	0,48	92	1,82		

Tabela 3. Atividade de Inibição de Crescimento ou Celular em Diversas Linhagens Celulares de Câncer

Composto	Linhagens Celulares			
	HCT116	A2780	PC3	HEP3B
1	++	+++	+++	++
7	+	+	++	
8	++	++	+++	+
22	+	+++	+++	
23	++	+++	+++	
30	++	+++	+++	
40	+++	+++	+++	
44	+	+++	+++	++
48	+++	+++	+++	
50	+++	+++	+++	
52	+++	+++	+++	+++
58	+++	+++	+++	
71	+++	+++	+++	
111				+++
130	+++	+++	+++	

("+++” para $GI_{50} < 0,5 \mu M$, “++” para GI_{50} entre 0,5 e 1,0 μM , “+” para GI_{50} entre 1,0 μM a 5,0 μM)

5

Ensaio de Acetilação de H3 Histona

Um hallmark da inibição de histona desacetilase (HDAC) é o aumento no nível de acetilação de histonas. A acetilação de histona, incluindo H3, H4 e H2A pode ser detectada por imuno-blotting (western-blot). Células Colo205, a-

proximadamente 5×10^5 células, foram semeadas no meio anteriormente descrito, cultivadas por 24 h e em seguida tratadas com agentes inibidores de HDAC e um controle positivo a uma concentração final de 10 μ M. Após 24 h, as células foram

5 colhidas e lisadas de acordo com as instruções de Sigma Mammalian Cell Lysis Kit. A concentração da proteína foi quantificada usando método BCA (Sigma Pte Ltd). O lisado de proteína foi separado usando di-tris SDS-PAGE gel 4-12% (Invitrogen Pte Ltd) e foi transferida para membrana PVDF (BioRad

10 Pte Ltd). A membrana foi iniciada usando anticorpos específicos primários para histona H3 acetilada (Upstate Pte Ltd). A detecção de anticorpo, anticorpo conjugado de ganso anti coelho com HRP foi usado de acordo com a instrução do produtor (Pierce Pte Ltd). Após a remoção do anticorpo de detecção a

15 partir da membrana, um substrato de quimioluminescência melhorado para detecção de HRP (Pierce Pte Ltd) foi acrescentado à membrana. Após a remoção do substrato, a membrana foi exposta a um filme de raios X (Kodak) por 1 sec - 20 min. O filme de raios X foi desenvolvido usando o processador de

20 filme de raios X. A densidade de cada banda observada no filme revelado poderia ser qualitativamente analisada usando software UVP Bioimaging (UVP, Inc, Upland, CA). Os valores foram então normalizadosps contra a densidade de actina nas amostras correspondentes para obter a expressão da proteína.

25 Os resultados do ensaio imuno-blotting usando anticorpo de histona H3 acetilada são demonstrados na Tabela 4 para compostos representativos dessa invenção.

Com- posto	Atividades de Acetila- ção de His- tona (Histo- na-3)	Compos- to	Atividades de Acetilação de Histona (His- tona-3)	Com- posto	Atividades de Acetila- ção de His- tona (His- tona-3)
1	Ativa	30	Ativa	49	Ativa
2	Ativa	32	Ativa	50	Ativa
3	Ativa	35	Ativa	52	Ativa
7	Ativa	36	Ativa	55	Ativa
8	Ativa	37	Ativa	58	Ativa
11	Ativa	39	Ativa	63	Ativa
12	Ativa	40	Ativa	65	Ativa
14	Ativa	41	Ativa	68	Ativa
17	Ativa	42	Ativa	71	Ativa
19	Ativa	44	Ativa	74	Ativa
22	Ativa	45	Ativa	130	Ativa
26	Ativa	46	Ativa		
28	Ativa	48	Ativa		

Estes dados demonstram que os compostos dessa invenção inibem as histona desacetilases, por conseguinte resultam no acúmulo de histonas acetiladas assim como H3.

Medida de Estabilidade Microssomal

5 As medidas de estabilidade metabólica *in vitro* usando adjuvantes de microssomas hepáticos na previsão do depuração hepático *in vivo* e a estabilidade de composto no sentido das reações de biotransformação de fase I mediada por isozimas P450.

Microsomo hepático humano agrupado (HLM foi comprado de BD Gentest (BD BioSciences). As incubações consistiram em composto teste (5 μ M) ou composto controle (Verapamil), solução A de sistema gerador de NADPH (NADP⁺ a 25 mM, glucose-6-fosfato a 66 mM, MgCl₂ em H₂O a 66 mM), solução B de sistema gerador de NADPH (40 U/mL glucose-6-fosfato desidrogenase em citrato de sódio a 5 mM) e proteína microsomal a 1,0 mg/mL, respectivamente, em tampão fosfato de potássio a 100 mM (pH 7,4). As amostras foram incubadas por 0, 5, 15, 30, 45, 60 min. A reação foi terminada com acetonitrila gelada a 80% e DMSO a 20%. As amostras foram em seguida centrifugadas a 4°C por 15 min a 2.000 rpm. 100 μ L do sobrenadante foram transferidos à Placa LC-EM para análise. Antes da análise quantitativa, o composto foi ajustado em máquina LC/EM para conseguir a condição EM otimizado. A cromatografia líquida foi executada em uma coluna Luna C18 (Phenomenex EUA, Torrance, CA) (2x50mm, 5 μ M). % do composto remanescente (por área) a cada ponto de tempo é calculado em relação ao tempo 0 min. Plot % remanescente contra o tempo (min) para obter a curva e uso do software Prism para obter o $t_{1/2}$. Estes são demonstrados na tabela 5.

Tabela 5.

Composto	$t_{1/2}$ (min)	Composto	$t_{1/2}$ (min)
1	>30	52	>30
2	>30	58	>30
8	>30	63	>30
11	>30	68	>30

12	>30	71	>30
14	>30	74	>30
19	>30	78	>30
35	>30	80	>30
40	>30	88	>30
44	>30	108	>30
46	>30	130	>30

A medida *in vitro* $t_{1/2} > 30$ min para os compostos acima significa que a contribuição para a depuração do composto devido ao metabolismo é esperada como sendo baixa na situação *in vivo* e assim contribui com o rendimento de maior
5 meia-vida e maior exposição dos compostos.

O resultado acima demonstrou que os compostos de fórmula (I) foram metabolicamente estáveis em ensaio de microsome hepático humano. Associados às propriedades físico-químicas apropriadas, por exemplo, peso molecular, logP e
10 alta solubilidade, os compostos acima poderiam exibir exposição farmacológica adequada e efeito ao corpo quando administrados intravenosamente ou em especial oralmente.

Estudos farmacocinéticos *In vivo* (PK)

O composto foi dissolvido em solução apropriada
15 (salina ou DMA e Cremaphor em salina) a 1 mg/mL para administração intravenosa (IV), ou em metil celulose 0,5%, Tween 80 0,1% em água a 5 mg/mL para administração oral. Os camundongos foram randomizados de acordo com peso corporal, agrupados em três por ponto de tempo. Aos camundongos foram ad-
20 ministradas doses IV únicas (10 mg/kg) através de veia cau-

dal, ou doses únicas orais (50 mg/kg) através de gavagem. A ponto de tempos pré-definidos (pré-dose, 5 ou 10, 30 min, 1, 2, 4, 8, e 24 h), um grupo de camundongos foi sacrificado por super-dosagem de CO₂ e as amostras de sangue foram coletadas por punção cardíaca. As amostras de sangue foram centrifugadas imediatamente por 10 min a 3000 rpm a separação do plasma, e o plasma foi mantido congelado a -80°C até análise por LC/EM/EM. Antes da análise das amostras, o método foi desenvolvido para ensaio LC/EM/EM. O método foi validado para resposta ao sinal dos padrões de calibragem, estabilidade de auto-amostragem para ~15 horas no dia e curva de calibragem no dia usando oito padrões de calibragem excluindo o plasma em branco. As amostras QC a três diferentes concentrações em triplicatas foram preparadas para determinar a acurácia e precisão. As amostras QC extraídas foram comparadas às amostras não extraídas para determinar a eficácia de extração do analisado. LLOQ foi determinado pelo uso de amostras triplicadas de 1ng/mL e 2ng/mL para obter acurácia e precisão ao final baixo. As amostras foram analisadas usando o método validado. Os dados foram analisados pelo modelo não-compartimental usando software WinNolin 4,0 (Pharsight, Mountain View, CA, EUA). Os valores médios para os perfis de concentração-tempo do composto plasmático foram usados em estudo com camundongo PK.

O parâmetro PK AUC_{0-último} fornecendo a informação na exposição geral do fármaco *in vivo* é um dos parâmetros chave PK/PD que ajuda na previsão da eficácia de um composto anticâncer. Quanto maior o valor AUC, melhores serão a eficácia

in vivo do composto a potência *in vitro* similar. Os dados farmacocinéticos de compostos selecionados na Tabela 5 foram demonstrados na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6. Dados Farmacocinéticas Representativos
5 [os compostos estavam na forma de sal ácido clorídrico (2HCl), dosado a 50 mg/kg, p.o.]

Composto	AUC _{0-último} (ng.h/mL)
1	1868
8	1836
130	1050

O dados na Tabela 6 ainda demonstraram que os compostos com alta estabilidade metabólica como demonstrado pelos compostos representativos na Tabela 5 junto com as propriedades físicoquímicas apropriadas, por exemplo, peso molecular, logP, e alta solubilidade, foram capazes de render
10 exposição farmacológica e efeito adequados no animal quando administrados oralmente.

O efeito antineoplástico *in vivo* (ou anti-tumor)
15 de agentes inibidores de HDAC: a eficácia dos compostos da invenção pode então ser determinada usando estudos de enxerto animal *in vivo*. O modelo de enxerto animal é um do o modelos de câncer *in vivo* mais comumente usados.

Nestes estudos camundongos fêmea atímicos sem pelo
20 (Harlan), com 12 a 14 semanas de idade seria implantados subcutaneamente no flanco com 5×10^6 células de células tumorais de cólon humanas HCT116, ou com 5×10^6 células de

células tumorais de ovário humanas A2780, ou com 5×10^6 células de células de câncer de próstata PC3. Quando o tumor alcança o tamanho de 100 mm^3 , o camundongos sem pelo enxertados seriam pareados em diversos grupos de tratamento. Os

5 inibidores de HDAC selecionados seriam dissolvidos em veículos apropriados e administrados aos camundongos sem pelo enxertados intraperitonealmente, intravenosamente ou oralmente diariamente por 14 a 21 dias. O volume de dosagem será de 0,01 mL/g de peso corporal. Paclitaxol, usado como controle

10 positivo, será preparado para administração intravenosa em um veículo apropriado. O volume de dosagem para Paclitaxol serão 0,01 mL/g de peso corporal. O volume tumoral será calculado a cada segundo dia ou duas vezes a cada uma semana de pós-injeção usando a fórmula: $\text{Volume (mm}^3\text{)} = (w^2 \times l)/2$, onde

15 w = profundidade e l = largura em mm de um tumor HCT116, ou A2780, ou PC3. Os compostos dessa invenção que são testados mostrariam redução significativa em volume tumoral em relação aos controles tratados com veículo apenas. Histona acetiladas relativas ao grupo controle tratado com veículo

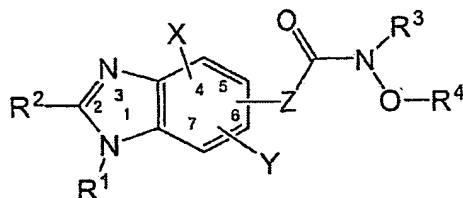
20 quando medida deverá ser acumulada. O resultado indicará portanto que os compostos dessa invenção são eficazes no tratamento de um distúrbio proliferativo/doença assim como câncer.

Os detalhes das modalidades específicas descritas

25 nesta invenção devem ser considerados como limitações. Diversos equivalentes e modificações podem ser produzidos sem se afastar da essência e escopo dessa invenção, e entende-se que tais modalidades equivalentes são parte dessa invenção.

REIVINDICAÇÕES

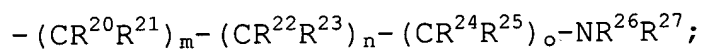
1. Composto de fórmula (I):



Fórmula I

CARACTERIZADO pelo fato de que

R¹ é um grupo heteroarila opcionalmente substituído, um grupo heterocicloalquila opcionalmente substituído ou um grupo de fórmula:



R² é selecionado a partir do grupo consistindo em: H, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquilalquila, alcoxialquila, R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹S(O)₂R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, R¹¹SO₂N(R¹²)R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³- e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

R³ é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila C₁-C₆, e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

X e Y são os mesmos ou diferentes e são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em: H, halogênio, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila, heteroarila, hidróxi, hidroxial-

quila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxiarila, alcoxiheteroarila, alquenilóxi, alquinilóxi, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, heterocicloalquilóxi, heterocicloalquenilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, arilalquilóxi, -

5 amino, alquilamino, acilamino, aminoalquila, arilamino, sulfonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, aminosulfonila, aminoalquila, alcoxialquila, $-\text{COOH}$ $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$ acila e $-\text{NR}^7\text{R}^8$, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

10 cada R^4 é selecionado a partir do grupo consistindo em: H, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila e acila, cada um dos quais pode ser

15 opcionalmente substituído;

 cada R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em: H, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilal-

20 quila, arilalquila, heteroarilalquila e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

 cada R^6 é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em: H, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilal-

25 quila, arilalquila, heteroarilalquila e acila; cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

 cada R^7 e R^8 é independentemente selecionado a par-

tir do grupo consistindo em: H, alquila, alquenila, alquini-
 la, haloalquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloal-
 quila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterociclo-
 alquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila e acila, cada
 5 um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

cada R^{11} e R^{12} é independentemente selecionado a
 partir do grupo consistindo em H, alquila, alquenila, e al-
 quinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituí-
 do;

10 cada R^{13} é uma ligação ou é independentemente sele-
 cionado a partir do grupo consistindo em: alquila, alquenila,
 e alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente subs-
 tituído;

cada R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} e R^{25} é independentemente
 15 selecionado a partir do grupo consistindo em: H, halogênio,
 -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquila, alquenila, alquinila, halo-
 alquila, haloalquenila, haloalquinila, heteroalquila, ciclo-
 alquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloal-
 quenila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heteroci-
 cloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arilalque-
 20 nila, cicloalquilheteroalquila, heterocicloalquilheteroal-
 quila, heteroarilheteroalquila, arilheteroalquila, hidróxi,
 hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxiarila, alcox-
 iheteroarila, alquenilóxi, alquinilóxi, cicloalquilcóxi, he-
 25 terocicloalquilóxi, arilóxi, arilalquilóxi, fenóxi, benziló-
 xi heteroarilóxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalqui-
 la, arilamino, alcoxycarbonila, alquilaminocarbonila, sulfo-
 nila, alquilsulfonila, aminosulfonila, arilsulfonila, aril-

sulfinila $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$ e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído; ou

R^{20} e R^{21} quando tomados juntos podem formar um grupo de fórmula $=\text{O}$ ou $=\text{S}$, e/ou R^{22} e R^{23} quando tomados juntos podem formar um grupo de fórmula $=\text{O}$ ou $=\text{S}$, e/ou R^{24} e R^{25} quando tomados juntos podem formar um grupo de fórmula $=\text{O}$ ou $=\text{S}$;

cada R^{26} e R^{27} é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em: H, halogênio, alquila, alquênica, alquinila, haloalquila, haloalquênica, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquênica, heterocicloalquila, heterocicloalquênica, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arilalquênica, cicloalquilheteroalquila, heterocicloalquilheteroalquila, heteroarilheteroalquila, arilheteroalquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxiarila, alquênilóxi, alquínilóxi, cicloalquilcóxi, heterocicloalquilóxi, arilóxi, arilalquilóxi, heteroarilóxi, amino, alquilamino, aminoalquila, acilamino, arilamino, fenóxi, benzilóxi, COOH , alcoxicarbonila, alquilaminocarbonila, sulfonila, alquilsulfonila, alquilsulfinila, arilsulfonila, arilsulfinila, aminosulfonila, SR^5 , e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, ou R^{26} e R^{27} quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um grupo heterocicloalquila opcionalmente substituído;

Z é selecionado a partir do grupo consistindo em $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, alquilenos C_3-C_6 , alquênilenos C_3-C_6 , alquínilenos C_3-C_6 , cicloalquila C_3-C_6 , não substituído ou

substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquila C₁-C₄;

m, n e o são números inteiros independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3 e 4;

ou um sal ou um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z é -CH=CH-, e é ligado ao anel na posição 5.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R³ = H-, X e Y = H-, e R⁴ = H.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a soma de m+n+o é 2 ou 3.

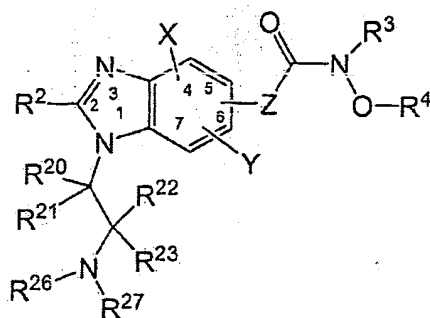
5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é selecionado a partir do grupo consistindo em:

- 20 -(CR²⁰R²¹)₂-NR²⁶R²⁷;
- (CR²²R²³)₂-NR²⁶R²⁷;
- (CR²⁴R²⁵)₂-NR²⁶R²⁷;
- (CR²⁰R²¹)-(CR²²R²³)-NR²⁶R²⁷;
- (CR²⁰R²¹)(CR²⁴R²⁵)-NR²⁶R²⁷;
- 25 -(CR²²R²³)-(CR²⁴R²⁵)-NR²⁶R²⁷;
- (CR²⁰R²¹)₃-NR²⁶R²⁷;
- (CR²²R²³)₃-NR²⁶R²⁷;
- (CR²⁴R²⁵)₃-NR²⁶R²⁷;

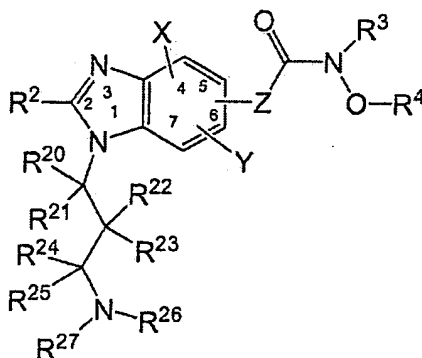
- (CR²⁰R²¹)₂ - (CR²²R²³) - NR²⁶R²⁷;
- (CR²⁰R²¹)₂ - (CR²⁴R²⁵) - NR²⁶R²⁷;
- (CR²⁰R²¹) - (CR²²R²³)₂ - NR²⁶R²⁷;
- (CR²²R²³)₂ - (CR²⁴R²⁵) - NR²⁶R²⁷;
- (CR²⁰R²¹) - (CR²⁴R²⁵) - NR²⁶R²⁷;
- (CR²²R²³) - (CR²⁴R²⁵) - NR²⁶R²⁷; e
- (CR²⁰R²¹) - (CR²²R²³) - (CR²⁴R²⁵) - NR²⁶R²⁷.

5

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto
 10 tem a fórmula:



7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto
 tem a fórmula:



8. Composto, de acordo com qualquer uma das rei-

vindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} e R^{25} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, alquila, alquenila e alquini-la.

5 9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{20} e R^{21} são H.

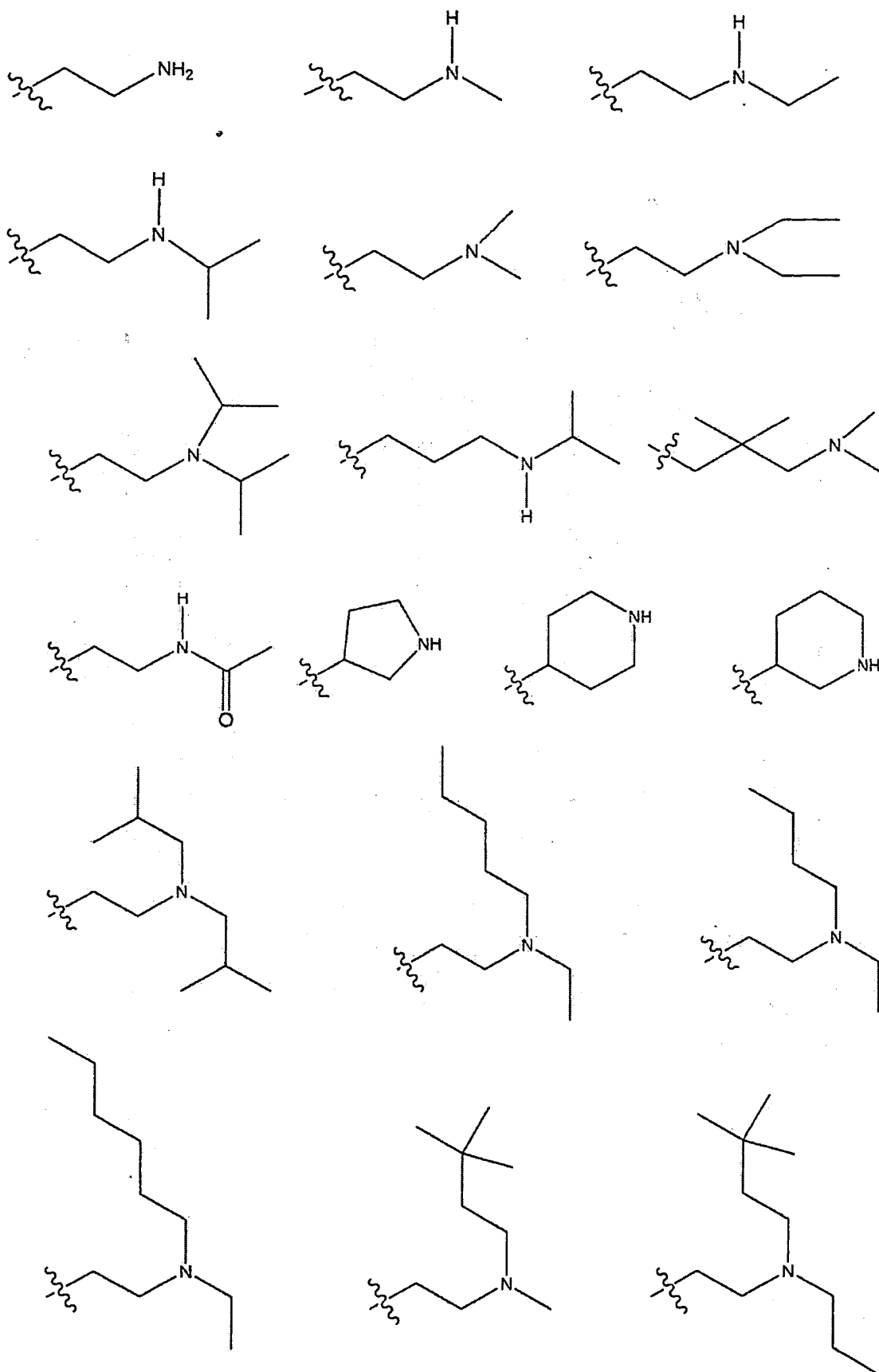
10 10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{22} e R^{23} são metila.

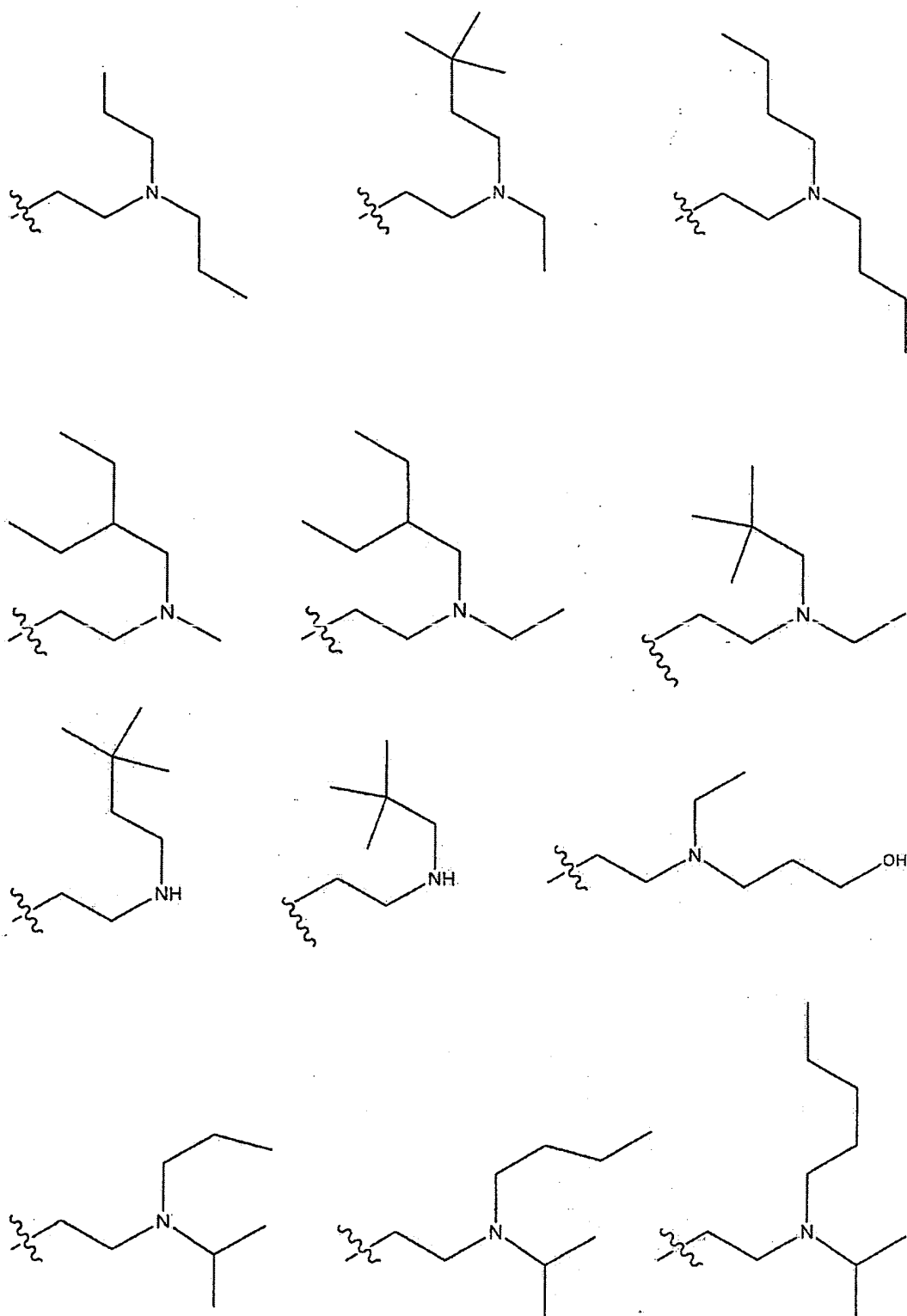
11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{24} e R^{25} são H.

15 12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{26} e R^{27} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em: H, alquila, alquenila, alquinila, alcoxialquila, e acila.

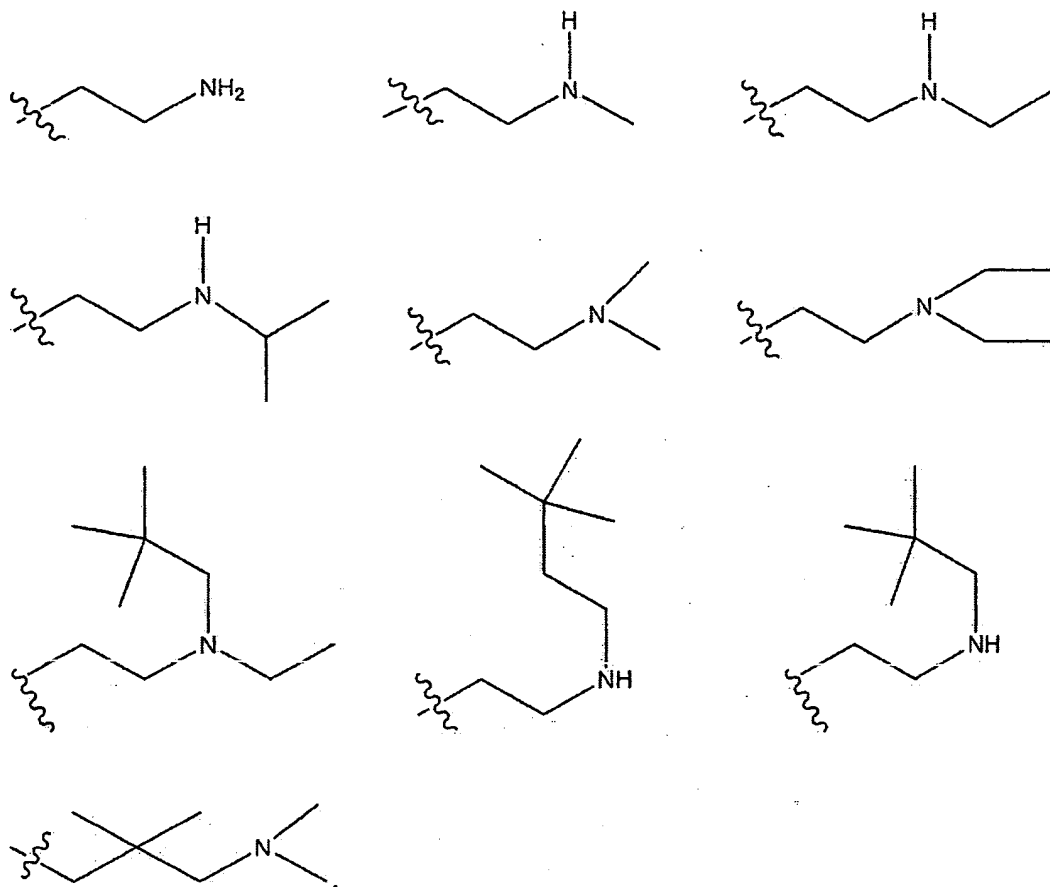
20 13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{26} e R^{27} são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, metila, etila, isopropila, propila, butila, isobutila, pentila, hexila, heptila, acetila e 2-metóxi-etila.

25 14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é um grupo de fórmula:





15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é selecionado a partir do grupo consistindo em:

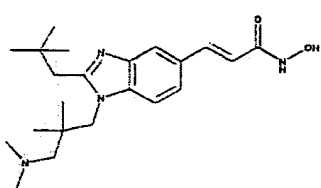


16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo em H, alquila, cicloalquila, heteroalquila, alquenila, alquinila, alcoialquila e cicloalquilalquila cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído.

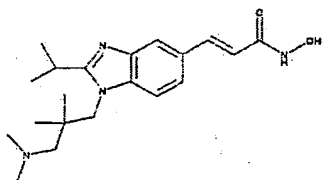
17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é selecionado a partir do grupo consistindo em: H; metila; etoximetila; [Biciclo[2.2.1]2-ilmetil; Adamantan-2-ilmetil; 2-metansulfanil-etila; 2,2,2-triflúor-etila; propila; 2,2-dimetil-propila; isopropila; 3,3,3-triflúor-propila; butila;

isobutila; 3,3-dimetil-butila; but-3-enila; but-3-inila;
 pentila; 2,4,4-trimetil-pentila; Biciclo[2.2.1]hept-5-en-
 2ila; hexila; hex-3-enila; octila; non-3-enila; non-6-enila;
 2-metóxi-nonila, 2-fenil-ciclopropila; cicloexila; $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$
 5 $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2-$; $(\text{CH}_3)_3\text{CCONH}(\text{CH}_2)_2-$; $(\text{CH}_3)_3\text{CCONH}(\text{CH}_2)-$ e
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)-$.

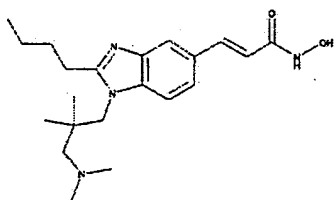
18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-**
RACTERIZADO pelo fato de que o composto é selecionado a par-
 tir de compostos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,
 10 selecionados a partir do grupo consistindo em



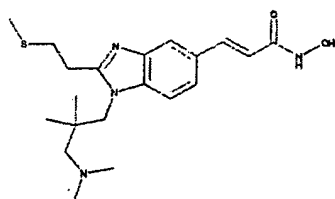
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-
 propil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-
 benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
 acrilamida



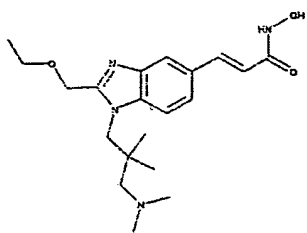
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-
 propil)-2-isopropil-1H-
 benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
 acrilamida



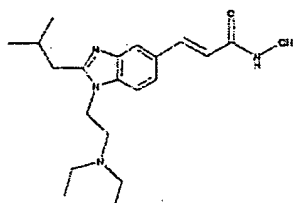
3-[2-butil-1-(3-dimetilamino-2,2-
 dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-
 il]-N-hidróxi-acrilamida



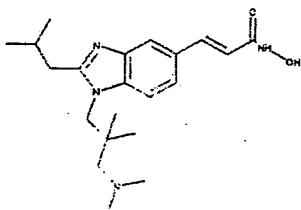
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-
 propil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-
 1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
 acrilamida



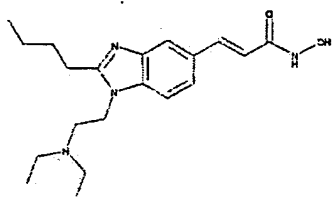
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



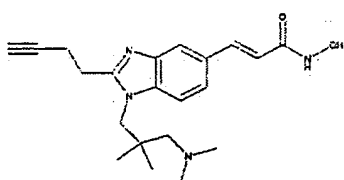
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



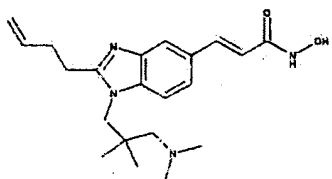
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



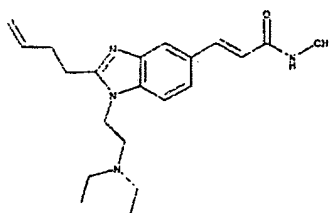
3-[2-Butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



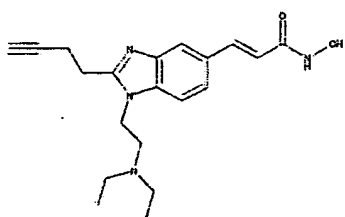
3-[2-But-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



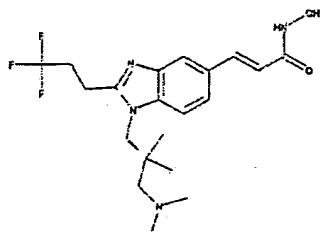
3-[2-But-3-enil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



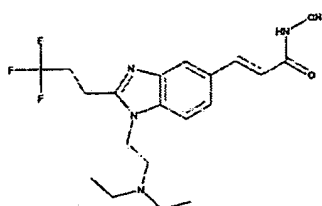
3-[2-But-3-enil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



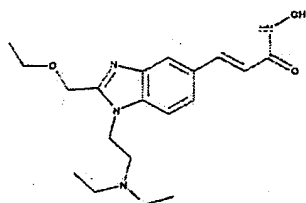
3-[2-But-3-inil-1-(2-dietilamino-
etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-
hidróxi-acrilamida



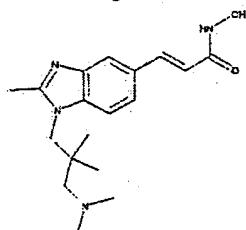
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-
propil)-2-(3,3,3-triflúor-propil)-
1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



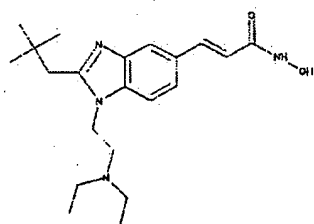
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(3,3,3-
triflúor-propil)-1H-benzoimidazol-
5-il]-N-hidróxi-acrilamida



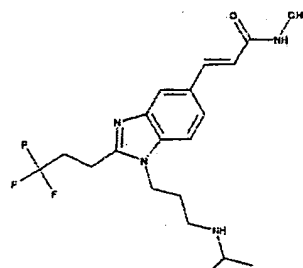
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-
etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-
N-hidróxi-acrilamida



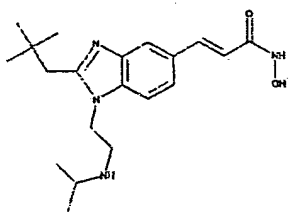
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-
propil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-
il]-N-hidróxi-acrilamida



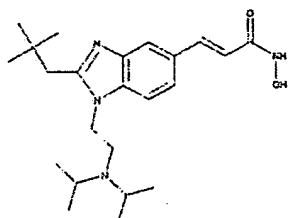
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,2-
dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-
il]-N-hidróxi-acrilamida



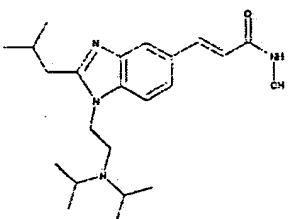
N-Hidróxi-3-[1-(3-isopropilamino-
propil)-2-(3,3,3-triflúor-propil)-
1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



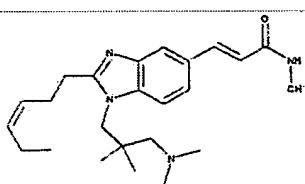
3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



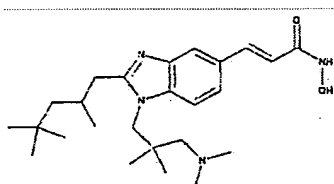
3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



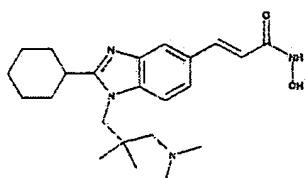
3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



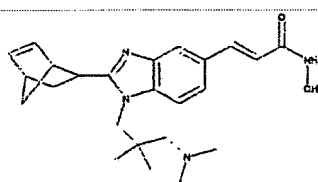
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



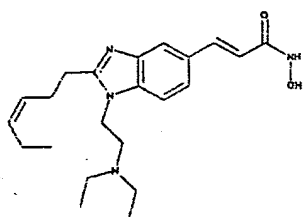
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



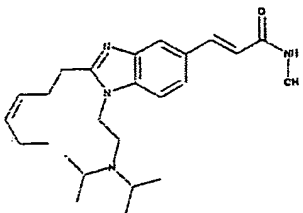
3-[2-Cicloexil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



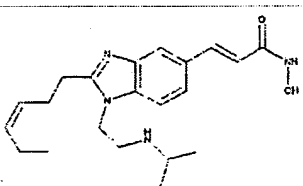
3-[2-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



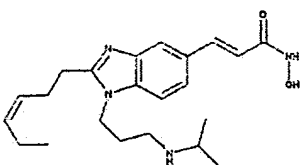
3-[1-(2-Diethylamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



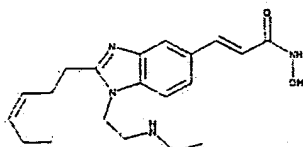
3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



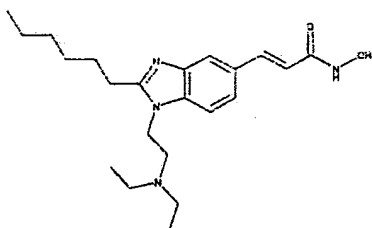
3-[2-Hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



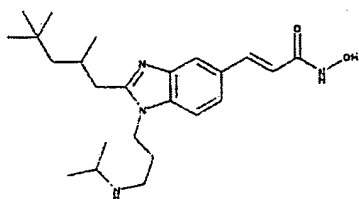
3-[2-Hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



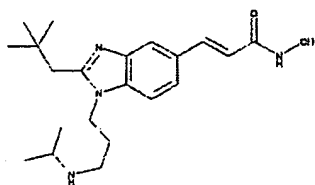
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



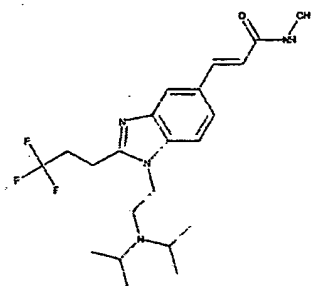
3-[1-(2-Diethylamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



N-Hidróxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida

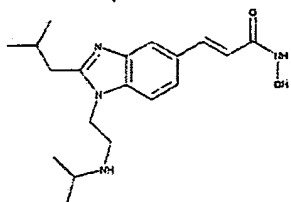


3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-



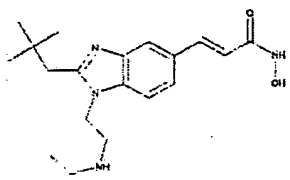
acrilamida

3-[1-(2-Diisopropilamino-ethyl)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida

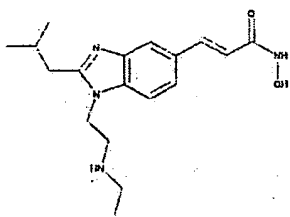


N-Hidróxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-ethyl)-1H-

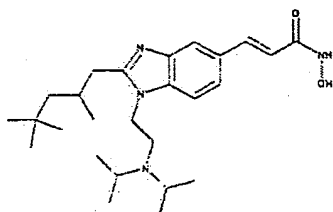
benzoimidazol-5-il]-acrilamida



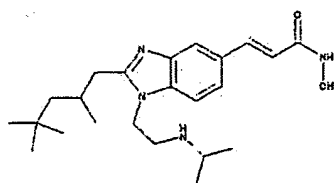
3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-etilamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



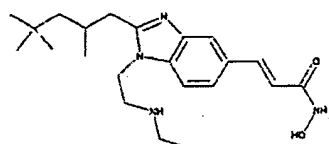
3-[1-(2-Etilamino-ethyl)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



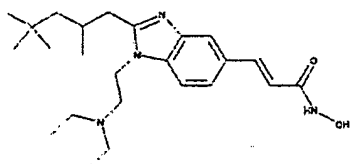
3-[1-(2-Diisopropilamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



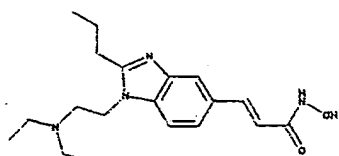
N-Hidróxi-3-[1-(2-isopropilamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



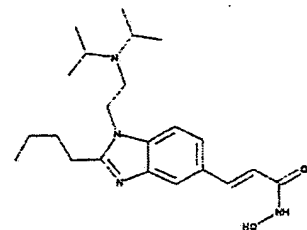
3-[1-(2-Etilamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



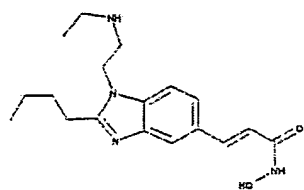
3-[1-(2-Dietilamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



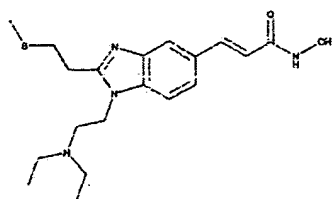
3-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



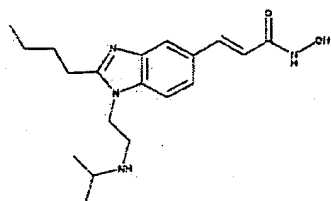
3-[2-butyl-1-(2-diisopropilamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



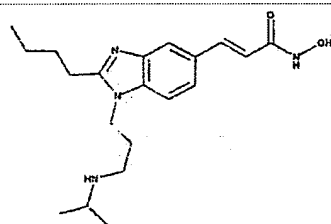
3-[2-butyl-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



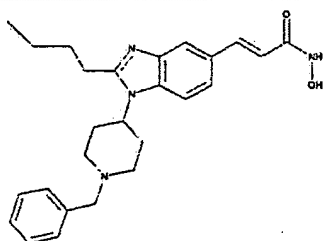
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



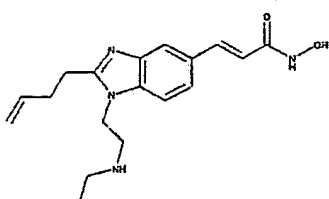
3-[2-butyl-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



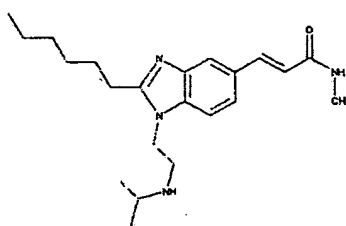
3-[2-butyl-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



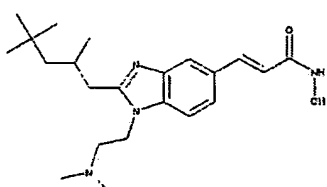
3-[1-(1-Benzil-piperidin-4-yl)-2-butyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



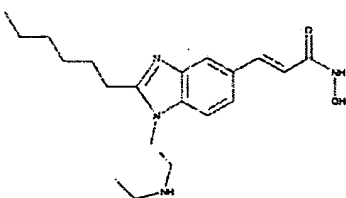
3-[2-But-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidróxi-acrilamida



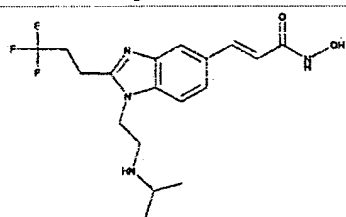
3-[2-Hexil-1-(2-isopropilamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



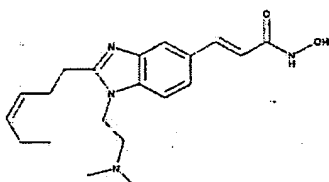
3-[1-(2-Dimetilamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



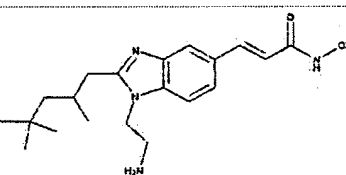
3-[1-(2-Etilamino-ethyl)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



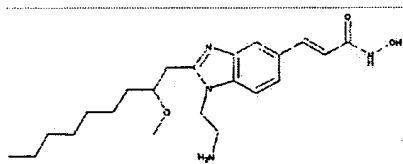
N-Hidróxi-3-[1-(2-isopropilamino-ethyl)-2-(3,3,3-triflúor-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



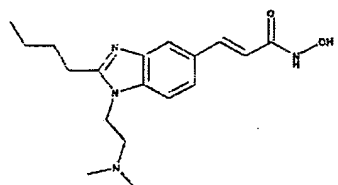
3-[1-(2-Dimetilamino-ethyl)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



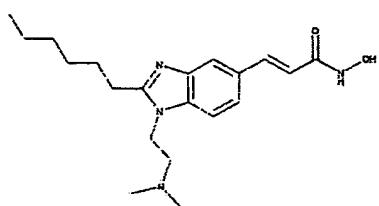
3-[1-(2-Amino-ethyl)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



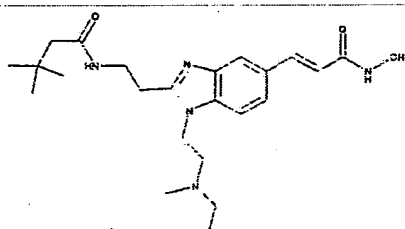
3-[1-(2-Amino-ethyl)-2-(2-metóxi-nonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



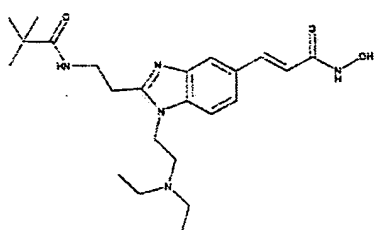
3-[2-butyl-1-(2-dimetilamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



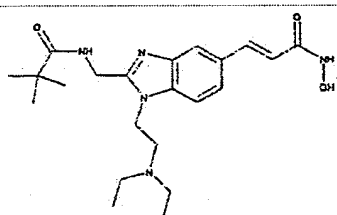
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



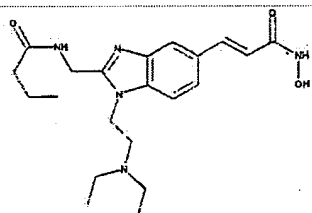
N-{2-[1-(2-Dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoíla-vinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-etila}-3,3-dimetil-butiramida



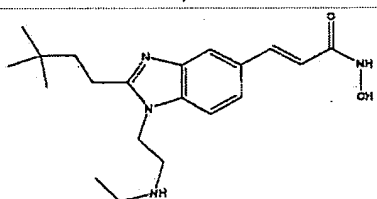
3-{1-(2-Dietilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida



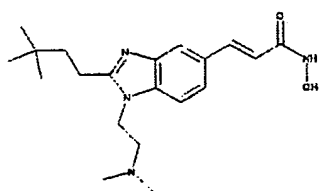
3-{1-(2-Dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida



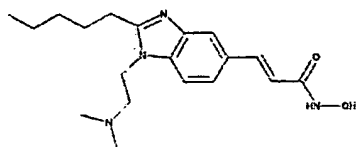
N-[1-(2-Dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoíla-vinil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-butiramida



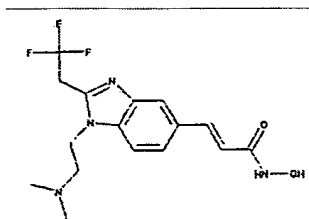
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



3-[2-(3,3-Dimetil-butil)-1-(2-Dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



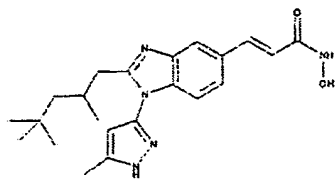
hidróxi-acrilamida

3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-

(2,2,2-triflúor-etil)-1H-

benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-

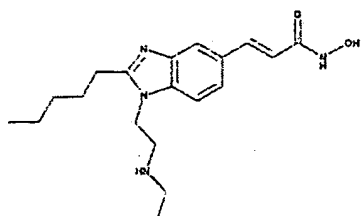
acrilamida



N-Hidróxi-3-[1-(5-metil-1H-pirazol-

3-il)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-

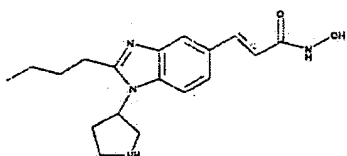
benzoimidazol-5-il]-acrilamida



3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-pentil-

1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-

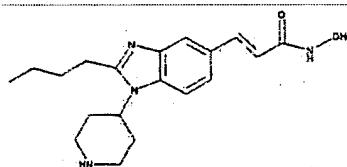
acrilamida



3-(2-butil-1-pirrolidin-3-il-1H-

benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-

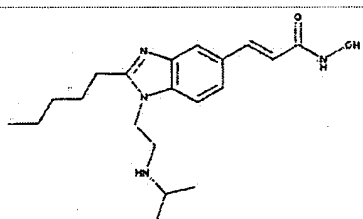
acrilamida



3-(2-butil-1-piperidin-4-il-1H-

benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-

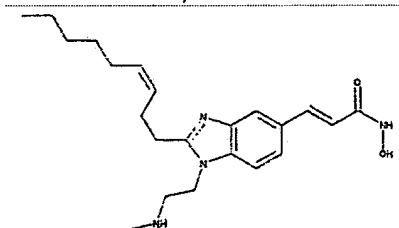
acrilamida



N-Hidróxi-3-[1-(2-isopropilamino-

etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-

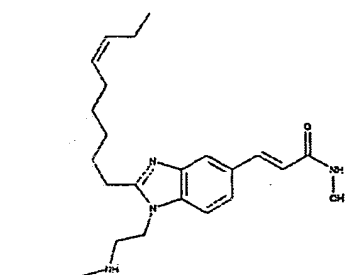
il]-acrilamida



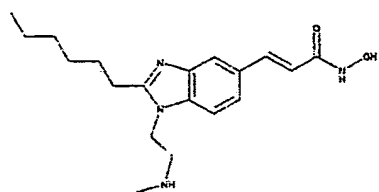
N-Hidróxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-

2-non-3-enil-1H-benzoimidazol-5-

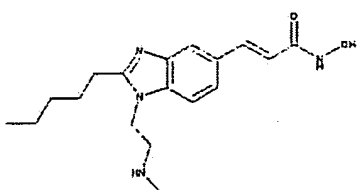
il]-acrilamida



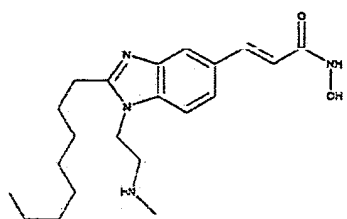
N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-
2-non-6-enil-1H-benzoimidazol-5-
il]-acrilamida



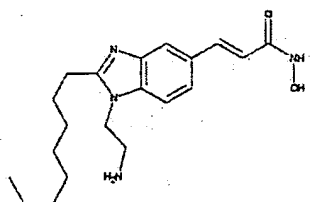
3-[2-Hexil-1-(2-metilamino-etil)-
1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-
acrilamida



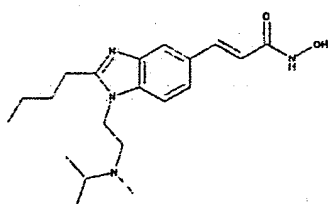
N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-
2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-
acrilamida



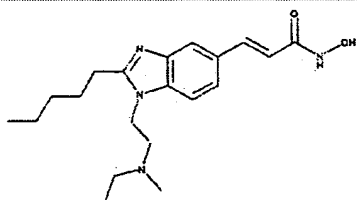
N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-
2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-
acrilamida



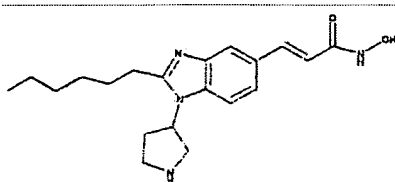
3-[1-(2-Amino-etil)-2-octil-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-
acrilamida



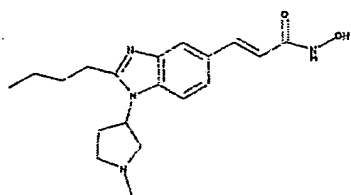
3-{2-butil-1-[2-(isopropil-metil-
amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-
il}-N-hidroxi-acrilamida



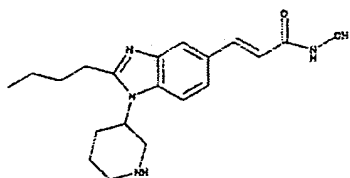
3-{1-[2-(Etil-metil-amino)-etila]-
2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-
hidróxi-acrilamida



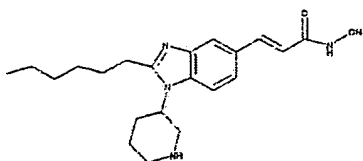
3-(2-Hexil-1-pirrolidin-3-il-1H-
benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-
acrilamida



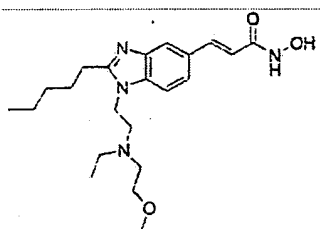
3-[2-butyl-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



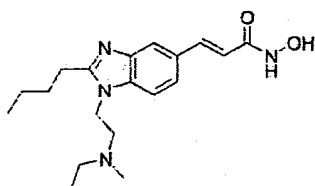
3-(2-butyl-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



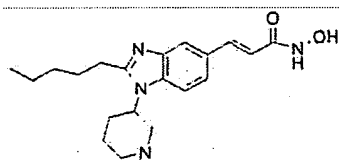
3-(2-Hexil-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



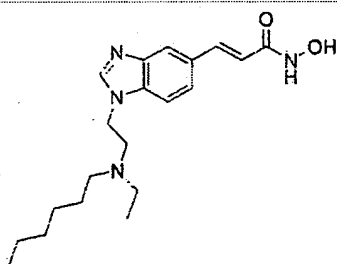
3-(1-{2-[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-etila}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



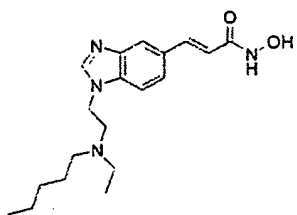
3-{2-butyl-1-[2-(etil-metil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida



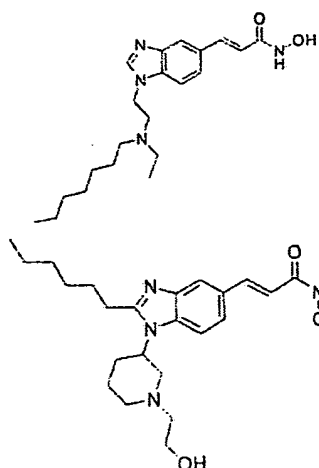
N-Hidróxi-3-[1-(1-metil-piperidin-3-il)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



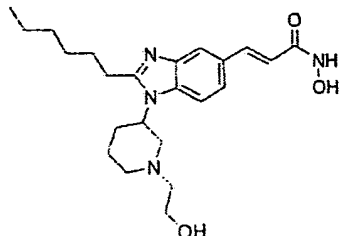
3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida



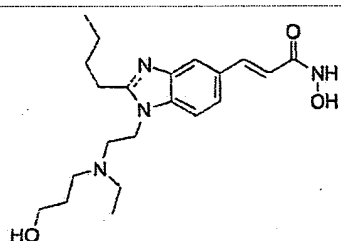
3-{1-[2-(Etil-pentil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida



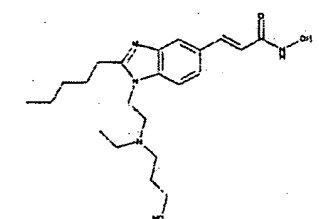
3-{1-[2-(Etil-heptil-amino)-etila]-
1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-
acrilamida



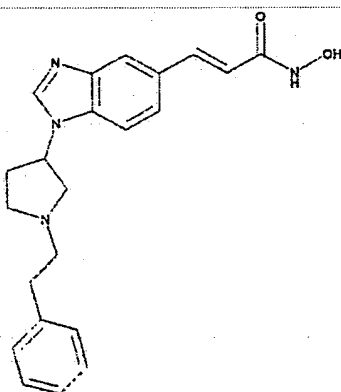
3-{2-Hexil-1-[1-(2-hidróxi-etil)-
piperidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-
il}-N-hidróxi-acrilamida



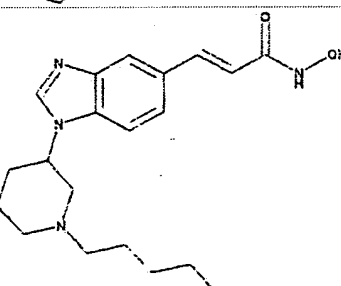
3-(2-butyl-1-{2-[etil-(3-hidróxi-
propil)-amino]-etila}-1H-
benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-
acrilamida



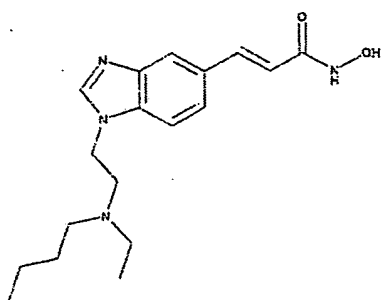
3-(1-{2-[Etil-(3-hidróxi-propil)-
amino]-etila}-2-pentil-1H-
benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-
acrilamida



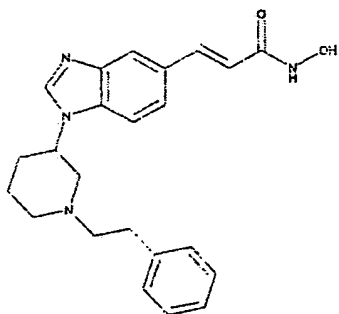
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-
fenotilpirrolidin-3-il)-1H-
benzoimidazol-5-il)acrilamida



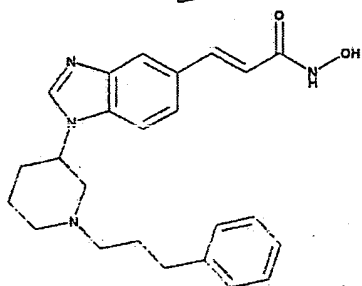
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-
pentilpiperidin-3-il)-1H-
benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida



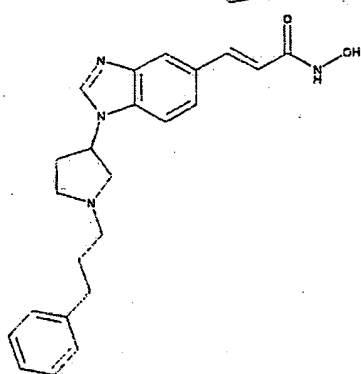
3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etila]-
1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-
acrilamida



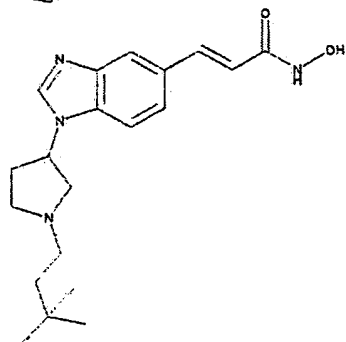
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-
fenotilpiperidin-3-il)-1H-
benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida



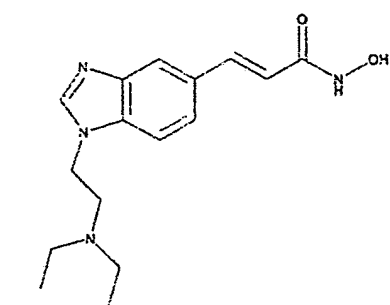
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-(3-
fenilpropil)piperidin-3-il)-1H-
benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida



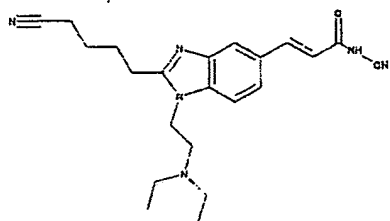
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-(3-
fenilpropil)pirrolidin-3-il)-1H-
benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida



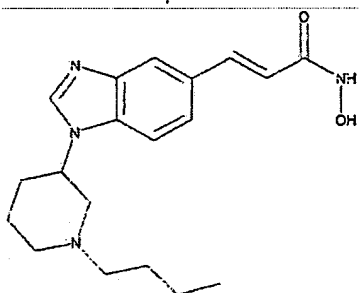
3-{1-[1-(3,3-Dimetil-butil)-
pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-
5-il}-N-hidróxi-acrilamida



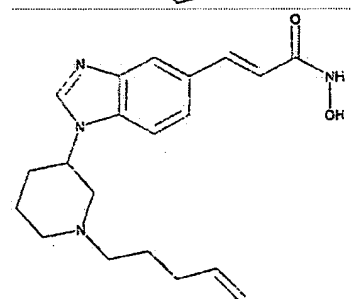
(E)-3-(1-(2-(diethylamino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida



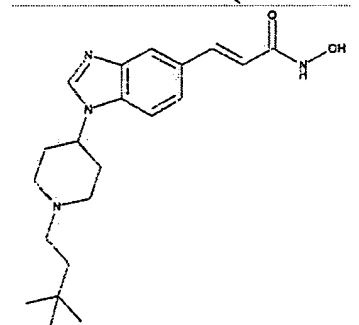
3-[2-(4-Ciano-butil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



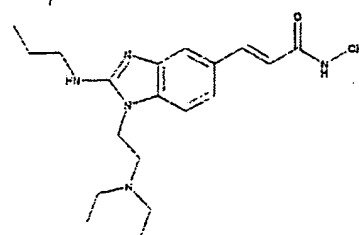
(E)-3-(1-(1-butilpiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida



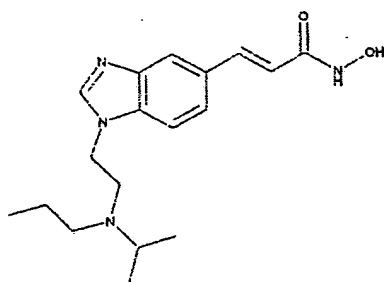
(E)-N-hidróxi-3-(1-(1-(pent-4-enil)piperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida



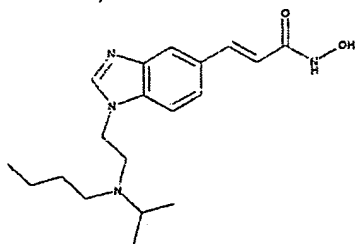
(E)-3-(1-(1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida



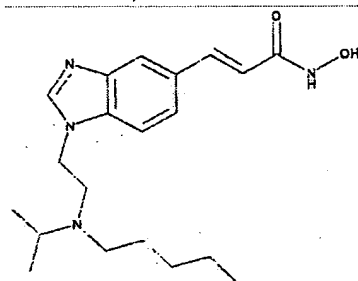
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



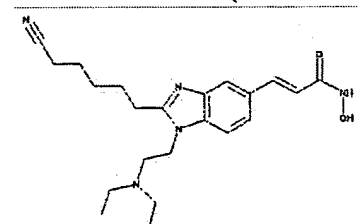
(E)-N-hidróxi-3-(1-(2-(isopropil(propil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida



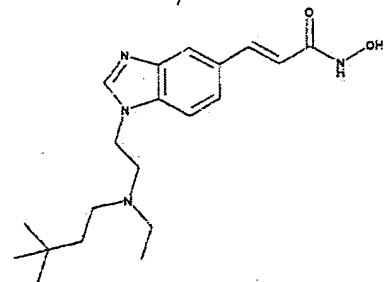
3-{1-[2-(Butil-isopropil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida



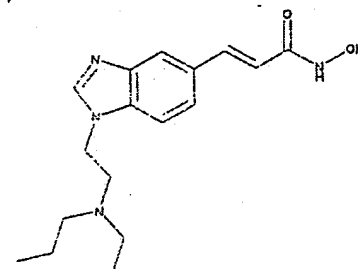
N-Hidróxi-3-{1-[2-(isopropil-pentil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida



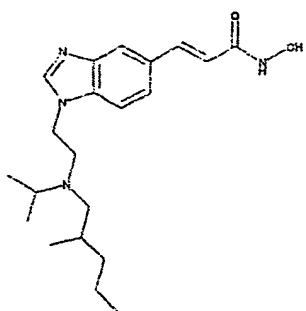
3-[2-(5-Ciano-pentil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



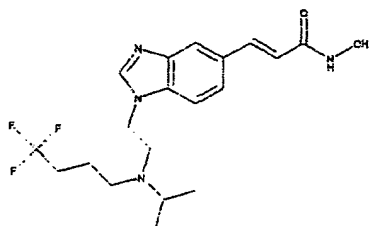
3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-etil-amino]-etila}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



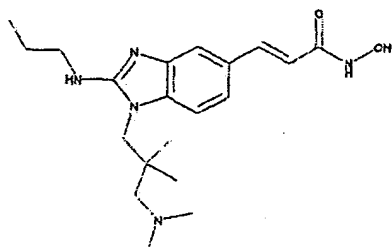
3-{1-[2-(Etil-propil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida



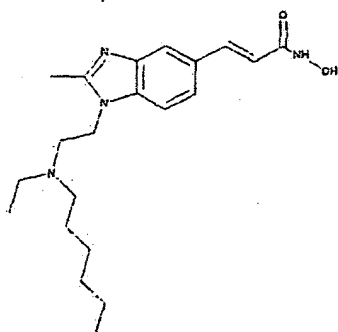
N-Hidroxi-3-(1-(2-[isopropil-(2-metil-pentil)-amino]-etila)-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida



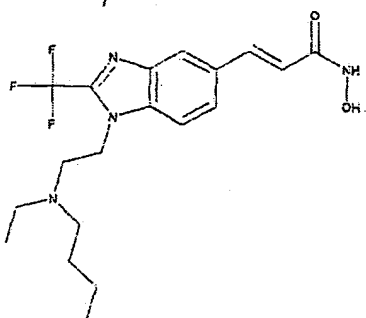
(E)-N-hidroxi-3-(1-(2-(isopropil(4,4,4-trifluorobutil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida



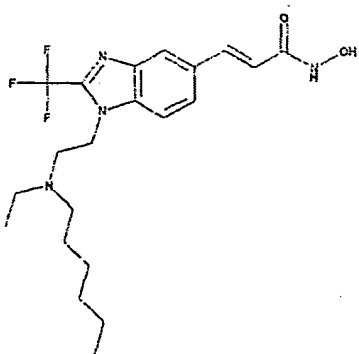
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



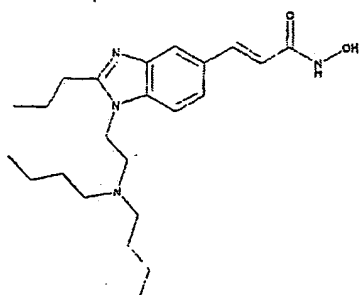
3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etila]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



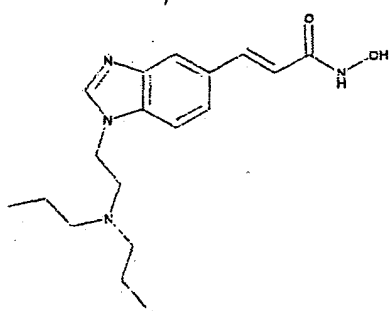
3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etila]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



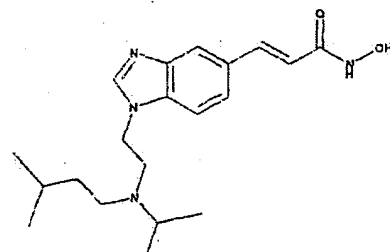
3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etila]-
2-trifluormetil-1H-benzoimidazol-5-
il}-N-hidróxi-acrilamida



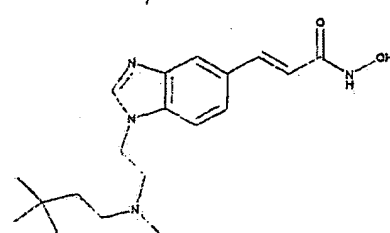
(E)-3-(1-(2-(dibutilamino)etil)-2-
propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-
hidroxiacrilamida



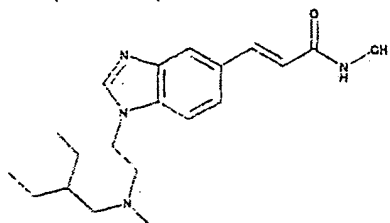
3-[1-(2-Dipropilamino-etil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



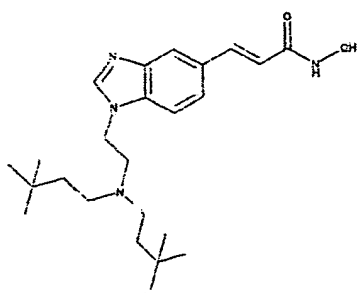
N-Hidróxi-3-(1-{2-[isopropil-(3-
metil-butil)-amino]-etila}-1H-
benzoimidazol-5-il)-acrilamida



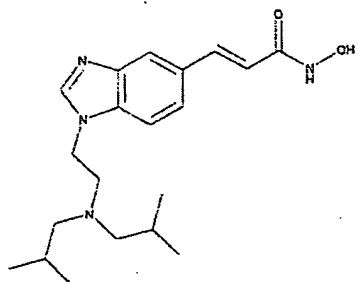
3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-
amino]-etila}-1H-benzoimidazol-5-
il)-N-hidróxi-acrilamida



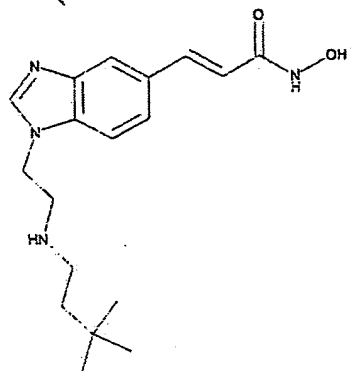
3-(1-{2-[(2-Etil-butil)-metil-
amino]-etila}-1H-benzoimidazol-5-
il)-N-hidróxi-acrilamida



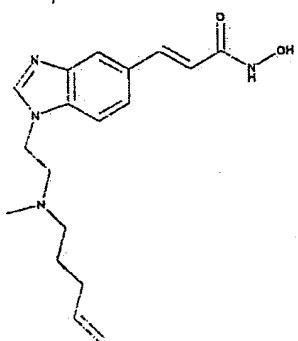
(E)-3-(1-(2-(di(3,3-dimetilbutil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida



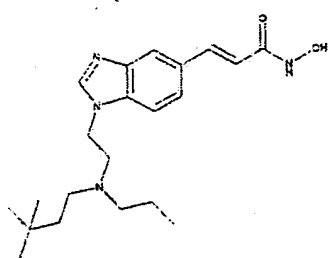
(E)-3-(1-(2-(diisobutilamino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida



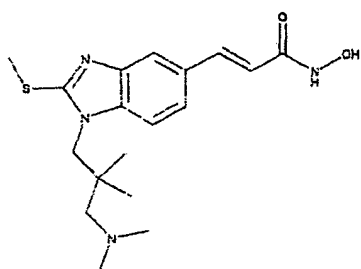
3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidróxi-acrilamida



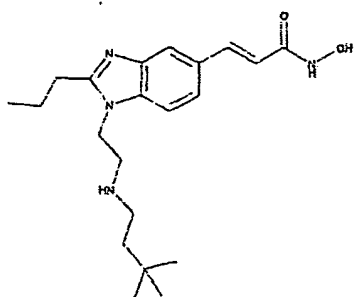
N-Hidróxi-3-{1-[2-(metil-pent-4-enil-amino)-etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida



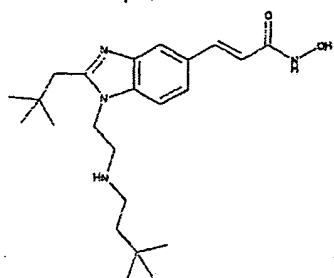
3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-propil-amino]-etila}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



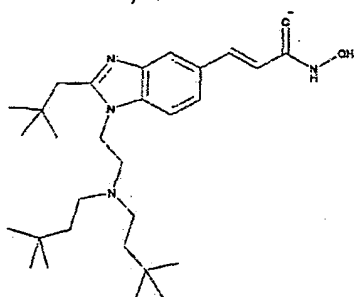
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-acrilamida



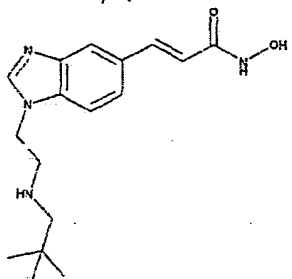
3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-
etila]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-
il}-N-hidróxi-acrilamida



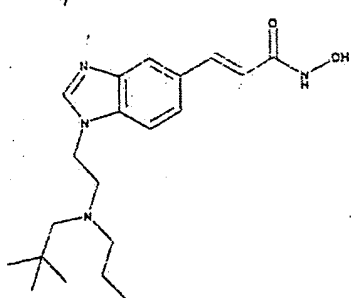
3-[1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-
etila]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-
benzoimidazol-5-il]-N-hidróxi-
acrilamida



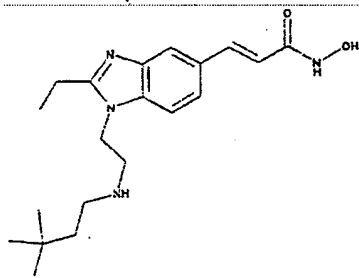
3-[1-{2-[Di-(3,3-dimetil-butil)-
amino]-etila}-2-(2,2-dimetil-
propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-
hidróxi-acrilamida



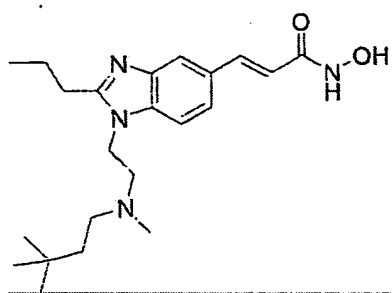
3-{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-
etila]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-
hidróxi-acrilamida



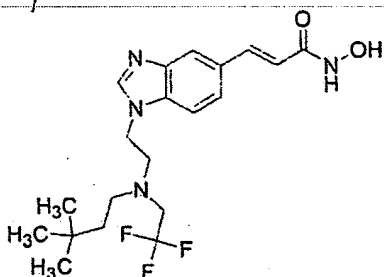
3-(1-{2-[(2,2-Dimetil-propil)-
propil-amino]-etila}-1H-
benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-
acrilamida



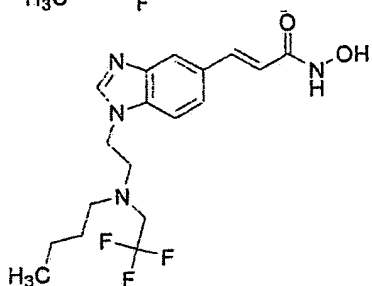
3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-
etila]-2-etil-1H-benzoimidazol-5-
il}-N-hidróxi-acrilamida



3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-amino]-etila}-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-(2,2,2-triflúor-etil)-amino]-etila}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida



3-(1-{2-[Butil-(2,2,2-triflúor-etil)-amino]-etila}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidróxi-acrilamida

19. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que inclui um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 e um diluente, excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

5 20. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio causado por, associado com ou acompanhado por interrupções na proliferação celular e/ou angiogênese.

10 21. Uso, de acordo com reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio é um distúrbio proliferativo.

22. Uso, de acordo com reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio proliferativo é câncer.

23. Uso, de acordo com reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo que consistindo em câncer de cólon, câncer de próstata, hepatoma e câncer de ovário.

5 24. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para modificar a atividade de desacetilase.

10 25. Uso, de acordo com reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a atividade de desacetilase é a atividade de histona desacetilase.

26. Uso, de acordo com reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a atividade de desacetilase é a atividade de histona desacetilase classe I.

15 27. Uso, de acordo com reivindicação 25 ou 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a histona desacetilase é HDAC1.

28. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de um
20 distúrbio que pode ser tratado pela inibição de histona desacetilase em um paciente.

29. Uso, de acordo com reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio é selecionado a partir do grupo consistindo em distúrbios proliferativos (por exemplo, câncer); doenças neurodegenerativas incluindo mal de
25 Huntington, doença de poliglutamina, mal de Parkinson, mal de Alzheimer, convulsões, degeneração estriatonigral, paralisia supranuclear progressiva, distonia de torção, torcico-

lo espasmódico e discinesia, tremor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, doença difusa do corpo de Lewy, doença de Pick, hemorragia intracerebral esclerose lateral primária, atrofia muscular espinhal, esclerose lateral amiotrófica, polineuropatia intersticial hipertrófica, retinite pigmentosa, atrofia ótica hereditária, paraplegia espástica hereditária, ataxia progressiva e síndrome de Shy-Drager; doenças metabólicas incluindo diabetes tipo 2; doenças oculares degenerativas incluindo Glaucoma, degeneração macular relacionada com a idade, degeneração miópica macular, glaucoma neovascular, queratite intersticial, retinopatia diabética, anomalia de Peter, degeneração retinal, membrana epirretiniana; distrofia microcística de Cogan; distrofia de córnea; neovascularização da íris (Rubeose); neovascularização da córnea; retinopatia de prematuridade; edema macular; buraco macular; pucker macular; blefarite marginal, miopia, crescimento da conjuntiva não maligno; doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunológico incluindo artrite reumatóide (AR), osteoartrite, artrite juvenil crônica, doença de rejeição ao enxerto, psoríase, asma, espondiloartropatia, doença de Crohn, doença inflamatória do intestino, colite ulcerosa, hepatite alcoólica, Diabetes, síndrome de Sjogrens, esclerose múltipla, espondilite anquilosante, glomerulopatia membranosa, dor discogênica, lupus eritematoso sistêmico, dermatite alérgica de contato; doença envolvendo angiogênese incluindo câncer, psoríase, artrite reumatóide; transtornos psicológicos incluindo transtorno bipolar, esquizofrenia, depressão e demência; doenças cardiovascula-

res incluindo falência cardíaca, reestenose, hipertrofia cardíaca e arteriosclerose; doenças fibróticas incluindo fibrose hepática, fibrose pulmonar, fibrose cística e angiofibroma; doenças infecciosas incluindo infecções fúngicas, assim como Candida Albicans, infecções bacterianas, infecções virais, assim como Herpes Simplex, infecções por protozoários, assim como malária, infecções por Leishmania, infecções por Trypanosoma brucei, toxoplasmose e coccidiose e distúrbios hematopoiéticos incluindo talassemia, anemia e anemia falciforme.

30. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio neurodegenerativo em um paciente.

31. Uso, de acordo com reivindicação 30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio neurodegenerativo é mal de Huntington.

32. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunológico em um paciente.

33. Uso, de acordo com reivindicação 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunológico é artrite reumatóide.

34. Uso, de acordo com reivindicação 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunológico é lupus eritematoso sistêmico.

35. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para o tratamento de doença ocular degenerativa em um paciente.

5 36. Uso, de acordo com reivindicação 35, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ocular degenerativa é selecionada a partir do grupo consistindo em degeneração macular, degeneração retinal e glaucoma.

10 37. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é na produção de um medicamento para o tratamento de câncer.

15 38. Uso, de acordo com reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é uma malignidade hematológica.

39. Uso, de acordo com reivindicação 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as malignidades hematológicas são selecionadas a partir de um grupo consistindo em linfoma de célula B, linfoma de célula T e leucemia.

20 40. Uso, de acordo com reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é um tumor sólido.

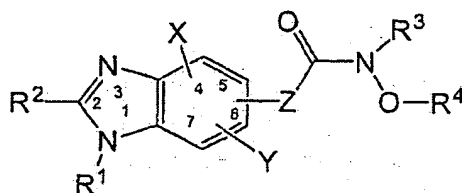
41. Uso, de acordo com reivindicação 40, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o tumor sólido é selecionado a partir do grupo consistindo em câncer de mama, câncer de pulmão, 25 câncer de ovário, câncer de próstata, câncer de cabeça e pescoço, câncer renal, câncer gástrico, câncer de cólon, câncer pancreático e câncer cerebral.

42. Uso, de acordo com reivindicação 37, **CARACTER-**

RIZADO pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo consistindo em câncer de cólon, câncer de próstata, hepatoma e câncer de ovário.

43. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio proliferativo.

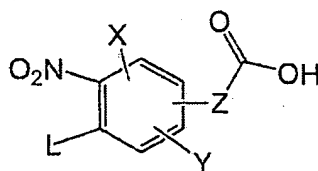
44. Método de síntese de compostos de fórmula I como definido na reivindicação 1



Fórmula I

10 onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y e Z são como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método inclui

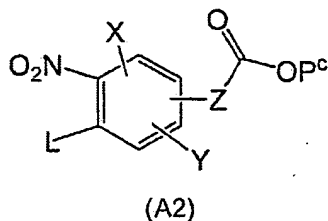
(a) fornecer um composto de fórmula (A1):



(A1)

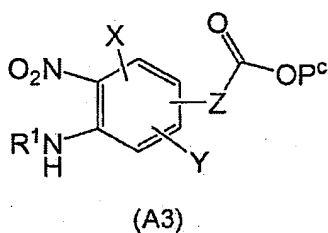
15 onde X, Y e Z são como definido na reivindicação 1 e L é um grupo de saída,

- (b) proteger o grupo carboxila para produzir um composto de fórmula (A2):



onde X, Y e Z são como definido na reivindicação 1,
L é um grupo de saída e P^c é um grupo protetor carboxila,

- 5 (c) deslocar o grupo de saída com uma amina de fórmula R¹NH₂ para produzir um composto de fórmula:

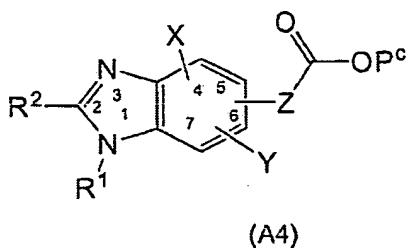


onde X, Y, Z são como definido na reivindicação 1,
R¹ é como definido na reivindicação 1 ou uma forma protegida do mesmo, e P^c é um grupo protetor carboxila

- 10 (d) reagir opcionalmente o composto para ainda funcionalizar R¹

(e) reduzir o grupo nitro;

- (f) reagir o produto reduzido com um composto de fórmula R²CO₂H ou um composto de fórmula R²CHO e ciclar o
15 produto assim produzido para produzir um composto de fórmula (A4):

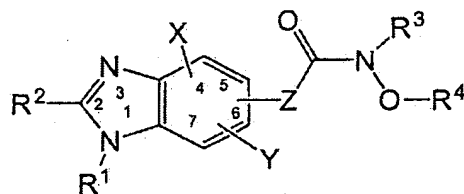


onde X, Y, Z são como definido na reivindicação 1, R¹ e R² são como definido na reivindicação 1 ou formas protegidas do mesmo, e Pᶜ é um grupo protetor carboxila

(g) converter o composto a um composto de fórmula I;

onde (d) pode ser realizado após qualquer um de (c), (e) ou (f) e ainda onde (e) e (f) podem ser realizados seqüencialmente ou simultaneamente.

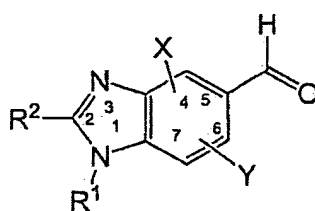
45. Método de síntese de compostos de fórmula I
10 como definido na reivindicação 1



Fórmula I

onde R¹, R², R³, R⁴, X, Y e Z são como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método inclui:

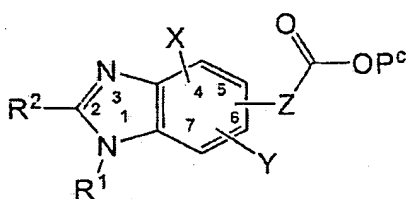
(a) fornecer um aldeído de fórmula (B1)



(B1)

onde R^1 , R^2 , X, e Y são como definido na reivindicação 1,

(b) submeter o aldeído à reação com um agente de olefinação apropriadamente substituído para produzir um com-
5 posto de fórmula (B2)



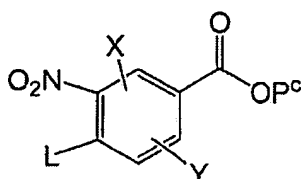
(B2)

onde R^1 , R^2 , X, e Y, Z são como definido na reivindicação 1, e P^c é H ou um grupo protetor carboxila

(c) converter o composto a um composto de fórmula I.

10 46. Método, de acordo com reivindicação 45, **CARAC-**
TERIZADO pelo fato de que (a) inclui:

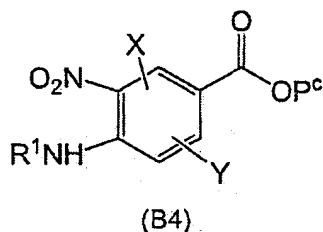
(a1) fornecer um composto de fórmula (B3):



(B3)

(B3) onde X e Y são como definido na reivindicação 1, L é um grupo de saída e P^c é um grupo protetor carboxila,

(a2) deslocar o grupo de saída com uma amina de fórmula R¹NH₂ para produzir um composto de fórmula (B4):

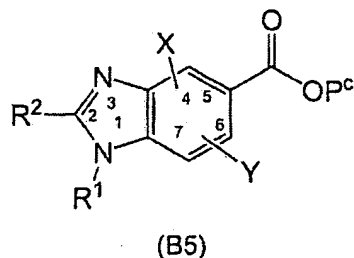


5 onde X e Y são como definido na reivindicação 1, R¹ é como definido na reivindicação 1 ou uma forma protegida do mesmo, e P^c é um grupo protetor carboxila

(a3) reagir opcionalmente o composto para ainda funcionalizar R¹

10 (a4) reduzir o grupo nitro;

(a5) reagir o produto reduzido com um composto de fórmula R²CO₂H ou um composto de fórmula R²CHO e ciclar o produto assim produzido para produzir um composto de fórmula (B5):



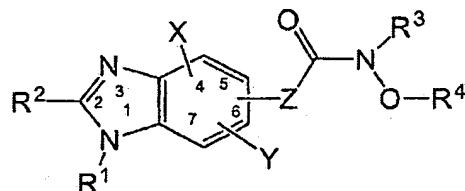
15 onde X e Y são como definido na reivindicação 1, R¹ e R² são como definido na reivindicação 1 ou formas pro-

tegidas do mesmo, e P^c é um grupo protetor carboxila

(a6) converter o grupo carboxila protegido ao aldeído correspondente;

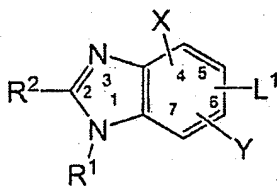
onde (a3) pode ser realizado após qualquer um de (a2), (a4), (a5) ou (a6) e ainda onde (a4) e (a5) podem ser realizados seqüencialmente ou simultaneamente.

47. Método de síntese de compostos de fórmula I como definido na reivindicação 1



onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y e Z são como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método inclui:

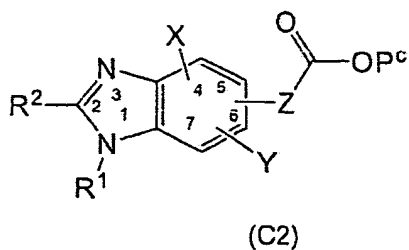
(a) fornecer um composto de fórmula (C1)



(C1)

onde X e Y são como definido na reivindicação 1, R^1 e R^2 são como definido na reivindicação 1 ou formas protegidas do mesmo, e L^1 é um grupo de saída

(b) converter o composto em (a) a um composto de fórmula (C2);



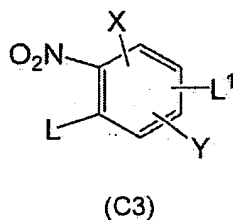
onde X, Y e Z são como definido na reivindicação 1, R¹ e R² são como definido na reivindicação 1 ou formas protegidas do mesmo, e P^c é H ou um grupo protetor carboxila

(c) converter o composto a um composto de fórmula

5 I;

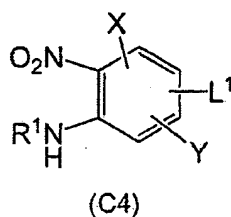
48. Método, de acordo com reivindicação 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que (a) inclui:

(a1) fornecer um composto de fórmula (C3):



10 onde X e Y são como definido na reivindicação 1 e L e L¹ são grupos de saída,

(a2) deslocar o grupo de saída (L) com uma amina de fórmula R¹NH₂ para produzir um composto de fórmula (C4):



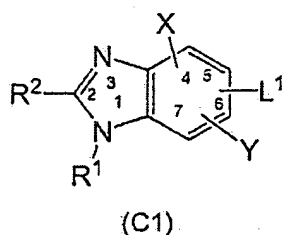
onde X, e Y, são como definido na reivindicação 1, R¹ é como definido na reivindicação 1 ou uma forma protegida do mesmo, e L¹ é um grupo de saída;

(a3) reagir opcionalmente o composto para ainda
5 funcionalizar R¹

(a4) reduzir o grupo nitro;

(a5) reagir o produto reduzido com um composto de fórmula R²CHO ou um composto de fórmula R²CHO e ciclizar o produto assim produzido para produzir um composto de fórmula

10 (C1):



onde (a3) pode ser realizado após qualquer um de (a2), (a4) ou (a5) e ainda onde (a4) e (a5) podem ser realizados seqüencialmente ou simultaneamente.

RESUMO

"COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS"

A presente invenção refere-se a compostos que são inibidores de histona desacetilase. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a compostos heterocíclicos e métodos para seu preparo. Estes compostos podem ser úteis como medicamentos para o tratamento de distúrbios proliferativos assim como outras doenças envolvendo, relativas a ou associadas com enzimas tendo atividades de histona desacetilase (HDAC).