

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2004.09.21	(73) Titular(es): S*<i>BIO</i> PTE LTD 1 SCIENCE PARK ROAD, 05-09 THE CAPRICORN SINGAPORE SCIENCE PARK II, SINGAPORE 117528 SG
(30) Prioridade(s): 2003.09.22 US 504214 P 2003.12.22 US 530890 P	(72) Inventor(es): DIZHONG CHEN SG HONG YAN SONG SG ERIC T. SUN SG NIEFANG YU SG YONG BLK 5 HONG LEONG GARDEN CONDO. ZOU SG
(43) Data de publicação do pedido: 2006.06.28	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2010.06.30 188/2010	

(54) Epígrafe: **DERIVADOS BENZIMIDAZOLE: PREPARAÇÃO E APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS DE HIDROXAMATO QUE SÃO INIBIDORES DE HISTONA-DESACETILASE. MAIS PARTICULARMENTE, A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS CONTENDO BENZIMIDAZOLE E A MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO. ESTES COMPOSTOS PODEM SER ÚTEIS COMO MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE DESORDENS PROLIFERATIVAS ASSIM COMO OUTRAS DOENÇAS QUE ENVOLVEM, ESTÃO RELACIONADAS COM OU ASSOCIADAS A, DESREGULAÇÃO DE HISTONA-DESACETILASE (HDAC).

RESUMO

"Derivados benzimidazole: preparação e aplicações farmacêuticas"

A presente invenção refere-se a compostos de hidroxamato que são inibidores de histona-desacetilase. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a compostos contendo benzimidazole e a métodos para a sua preparação. Estes compostos podem ser úteis como medicamentos para o tratamento de desordens proliferativas assim como outras doenças que envolvem, estão relacionadas com ou associadas a, desregulação de histona-desacetilase (HDAC).

DESCRIÇÃO

"Derivados benzimidazole: preparação e aplicações farmacêuticas"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de hidroxamato que são inibidores de histona-desacetilase. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a compostos contendo benzimidazole e a métodos para a sua preparação. Estes compostos podem ser úteis como medicamentos para o tratamento de desordens proliferativas assim como outras doenças que envolvem, estão relacionadas com ou associadas a, desregulação de histona-desacetilase (HDAC).

ANTERIORIDADE DA INVENÇÃO

A arquitectura da cromatina local é genericamente reconhecida como um factor importante na regulação da expressão dos genes. A arquitectura da cromatina, um complexo proteína-ADN, é fortemente influenciada por modificações pós-tradução das histonas que são os componentes da proteína. A acetilação reversível de histonas é um componente chave na regulação da expressão de genes por alteração da acessibilidade de factores de transcrição ao ADN. Em geral, níveis aumentados de acetilação da histona estão associados com actividade de transcrição aumentada, enquanto níveis diminuídos de acetilação estão associados com repressão da expressão de genes [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, histona-desacetilases (HDAC) e histona-acetiltransferase em conjunto controlam o nível de acetilação de histonas para manter um equilíbrio. A inibição das HDAC resulta na acumulação de histonas acetiladas, que resulta numa variedade de respostas celulares dependentes do tipo celular, tais como apoptose, necrose, diferenciação, sobrevivência celular, inibição de proliferação e citostase.

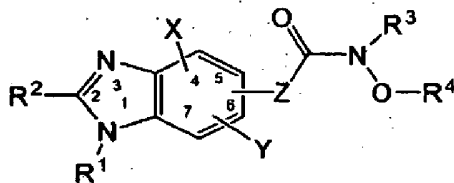
Os inibidores de HDAC foram estudados quanto aos seus efeitos terapêuticos em células cancerosas. Por exemplo, o

ácido suberoílanilido-hidroxâmico (SAHA) é um potente indutor de diferenciação e/ou apoptose em linhas celulares murinas de eritroleucemia, da bexiga e de mieloma [Richon V.M. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 5705-5708 (1996), Richon V.M. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 3003-3007 (1998)]. Mostrou-se que o SAHA suprime o crescimento de células de cancro da próstata *in vitro* e *in vivo* [Butler L.M. *et al.*, Cancro Res. 60, 5165-5170 (2000)]. Outros inibidores de HDAC que foram amplamente estudados quanto às suas actividades anticancerosas são a tricostatina A (TSA) e a 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 tetrapéptido cíclico, que é um inibidor irreversível de HDAC de mamífero. Contudo, devido à instabilidade *in vivo* destes compostos, eles são menos desejáveis como fármacos anticancerosos. Recentemente, ficaram disponíveis outros inibidores de HDAC de molécula pequena para avaliação clínica [US 6,552,065]. Compostos inibidores de HDAC adicionais foram relatados na literatura [Bouchain G. *et al.*, J. Med. Chem., 46, 820-830 (2003)] e em patentes [WO 03/066579A2, WO 01/38322A1]. A actividade *in vivo* destes inibidores pode ser directamente monitorada quanto à sua capacidade de aumentar a quantidade de histonas acetiladas na amostra biológica. Os inibidores de HDAC foram relatados como interferindo com processos neurodegenerativos, por exemplo, os inibidores de HDAC param a neurodegeneração dependente de poliglutamina [Nature, 413(6857): 739-43, 18 October, 2001]. Em adição, também se sabe que os inibidores de HDAC inibem a produção de citocinas tais como TNF, IFN, IL-1, que se sabe estarem implicadas em doenças inflamatórias e/ou em desordens do sistema imunitário. [J. Biol. Chem. 1990; 265(18): 10230-10237; Science, 1998; 281: 1001-1005; Dinarello C.A. e Moldawer L.L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. 2nd Edition, Amergen Inc., 2000].

Apesar de tudo, existe ainda uma necessidade de proporcionar outros inibidores de HDAC que se espere que tenham propriedades farmacêuticas úteis, melhoradas, tais como agentes anticancerosos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Num aspecto, a presente invenção proporciona compostos da reivindicação 1 com a fórmula (I):



Fórmula I

em que:

R^1 é seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, SR^6 e acilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O; =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo; ou $R^1 = L$;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em: H, halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo,

heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, SR⁶ e acilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo;

ou R² = L;

R³ é seleccionado do grupo que consiste em H, alquilo C₁-C₆ e acilo; ou um ião de metal seleccionado entre sódio, cálcio, magnésio;

X e Y são iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados do grupo que consiste em: H, halogéneo, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo,

alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, $-\text{COOH} - \text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$, acilo e $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

R^4 é seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R^5 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R^6 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R^7 e R^8 são, cada um, independentemente seleccionados do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

L é seleccionado do grupo que consiste em:

a) $\text{L} = \text{Cy} - \text{L}^1 - \text{W} -$

Em que

Cy é alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_{15}$, aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo, podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo,

heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$ e acilo.

L^1 é seleccionado do grupo que consiste em alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; $=\text{O}$; $=\text{S}$; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; alquilo, alcoxi, acilamino e alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2-$ e $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-$;

b) $\text{L}=\text{Cy}-\text{L}^1-\text{W}-\text{L}^2$

Em que,

Cy é alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo, podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, $-\text{COOH}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$ e acilo;

L^1 e L^2 são iguais ou diferentes e independentemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; $=\text{O}$; $=\text{S}$; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alquilo, alcoxi, acilamino e alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2-$ e $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-$;

c) $L=Cy-(CH_2)_m-W-$

Em que,

Cy é alquilo C_1-C_{15} , aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo, podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)N(R¹⁰)-;

d) $L=L^1-W-L^2$

L¹ e L² são iguais ou diferentes e independentemente seleccionados entre alquilo C_1-C_5 , que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; =O; =S; -CN; -NO₂; -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcoxi, acilamino, alquilamino;

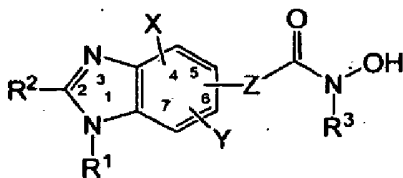
W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_8 , arilo, heteroarilo, arilalquilo e heteroarilalquilo; e acilo;

Z é -CH=CH- na posição 5 e na configuração "E";

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Um género adequado de compostos hidroxâmicos são os de Fórmula Ia:



Fórmula Ia

em que

R¹ é seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcocarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, SR⁶ e acilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo; ou R¹=L;

R² é seleccionado do grupo que consiste em: H, halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo,

heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, SR⁶ e acilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo;

ou R²=L;

R³ é seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo C₁-C₆ e acilo; ou um ião de metal seleccionado entre sódio, cálcio, magnésio;

X e Y são iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados do grupo que consiste em: H, halogéneo, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo,

alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, $-\text{COOH} - \text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$, acilo e $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

Cada R^5 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em: alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R^6 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em: alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R^7 e R^8 são, cada um, independentemente seleccionados do grupo que consiste em: alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

L é seleccionado do grupo que consiste em:

a) $\text{L}=\text{Cy}-\text{L}^1-\text{W}-$

Em que

Cy é alquilo C_1-C_{15} , aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo, podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$ e acilo.

L^1 é seleccionado do grupo que consiste em alquilo C_1-C_5 , que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais

substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; =O; =S; -CN; -NO₂; alquilo, alcoxi, acilamino e alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

b) L=Cy-L¹-W-L²

Em que,

Cy é alquilo C₁-C₁₅, aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo, podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo;

L¹ e L² são iguais ou diferentes e independentemente alquilo C₁-C₅, que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; =O; =S; -CN; -NO₂; -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcoxi, acilamino e alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

c) L=Cy-(CH₂)_m-W-

Em que,

Cy é alquilo C₁-C₁₅, aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo, podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo

que consiste em halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

d) L=L¹-W-L²

L¹ e L² são iguais ou diferentes e independentemente seleccionados entre alquilo C₁-C₅, que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; =O; =S; -CN; -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcoxi, acilamino, alquilamino;

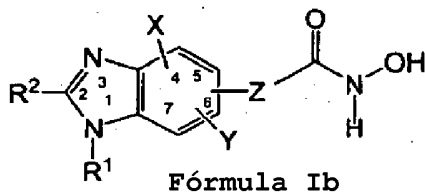
W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; e acilo;

Z é -CH=CH- na posição 5 e na configuração "E";

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Outro grupo de compostos úteís são os de Fórmula Ib:



em que

R^1 é seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, SR^6 e acilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo; ou $R^1 = L$;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em: H, halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,

arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, SR⁶ e acilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo;

ou R² = L;

X e Y são iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados do grupo que consiste em: H, halogéneo, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH - C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, acilo e -NR⁷R⁸;

Cada R⁵ é independentemente seleccionado do grupo que consiste em: alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R⁶ é independentemente seleccionado do grupo que consiste em: alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R⁷ e R⁸ são, cada um, independentemente seleccionados do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

L é seleccionado do grupo que consiste em:

a) L=Cy-L¹-W-

Em que

Cy é alquilo C₁-C₁₅, aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo, podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo.

L¹ é seleccionado do grupo que consiste em alquilo C₁-C₅, que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; =O; =S; -CN; -NO₂; alquilo, alcoxi, acilamino e alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

b) $L=Cy-L^1-W-L^2$

Em que,

Cy é alquilo C_1-C_{15} , aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo, podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo;

L¹ e L² são iguais ou diferentes e independentemente alquilo C_1-C_5 , que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; =O; =S; -CN; -NO₂; -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcoxi, acilamino e alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

c) $L=Cy-(CH_2)_m-W-$

Em que,

Cy é alquilo C_1-C_{15} , aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo, podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo,

arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, $-\text{COOH}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$ e acilo

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2-$ e $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-$;

d) $\text{L}=\text{L}^1-\text{W}-\text{L}^2$

L^1 e L^2 são iguais ou diferentes e independentemente seleccionados entre alquilo C_1-C_5 , que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; $=\text{O}$; $=\text{S}$; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alquilo; alcoxi, acilamino, alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2-$ e $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-$;

R^9 e R^{10} são iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; e acilo;

Z é $-\text{CH}=\text{CH}-$ na posição 5 e na configuração "E";

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Como com qualquer grupo de compostos estruturalmente relacionados que possuem uma utilidade particular, determinados grupos são preferidos para os compostos da Fórmula (I), (Ia) e (Ib) na sua aplicação de uso final.

Em determinadas concretizações preferidas, R^1 é seleccionado do grupo que consiste em alquilo C_1-C_{10} , alcenilo, heteroalquilo, haloalquilo, alcinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilalquilo C_4-C_9 , cicloalquilalquilo, arilalquilo e heteroarilalquilo, cada um podendo estar substituído como previamente referido.

Noutra concretização é preferido que R^1 seja seleccionado do grupo que consiste em H, hidroxialquilo, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo e

heterocicloalquilo, cada um podendo estar substituído como previamente referido.

Noutra concretização é preferido que R^1 seja seleccionado do grupo que consiste em H, hidroxialquilo, alquilo, alcoxialquilo e aminoalquilo, cada um podendo estar substituído como previamente referido.

Noutra concretização é preferido que, se R^1 for alquilo ou heteroalquilo, então não é substituído com um cicloalquilo, arilo, heteroarilo ou heterocicloalquilo.

Os valores particularmente preferidos de R^1 são:

H; metilo; (piridin-2-il)metilo; (piridin-3-il)metilo; etilo; 2-hidroxietilo; 2-(piridin-2-il)etilo; 2-(piridin-3-il)etilo; 2-feniletilo; 2-carboxietilo; 2-(morfolin-4-il)etilo; 2-(piperidin-1-il)etilo; 2-(pirolidin-1-il)etilo; 2-dietilaminoetilo; propilo; 2,3-di-hidroxipropilo; 3-hidroxipropilo; 3-metoxipropilo; 3-isopropoxipropilo; 2,2-dimetilpropilo; 3-dimetilaminopropilo; 3-dimetilamino-2,2-dimetilpropilo; 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo; 3-(morfolin-4-il)propilo; 3-(imidazol-1-il)propilo; 3-(4-metilpiperidin-1-il)propilo; 3-(pirolidin-1-il)propilo; 4-dimetilaminobutilo; 5-hidroxipentilo; alilo; benzilo; e 3,4,5-trimetoxibenzilo.

Em determinadas concretizações preferidas R^2 é seleccionado do grupo que consiste em H, Halogéneo, alquilo C_1-C_{10} , alcenilo, heteroalquilo, haloalquilo, alcinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilalquilo C_4-C_9 , cicloalquilalquilo, arilalquilo e heteroarilalquilo cada um podendo estar substituído como previamente referido.

Noutra concretização é preferido que R^2 seja seleccionado do grupo que consiste em H, alquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, cicloalquilo, e L, cada um podendo estar substituído como previamente referido.

Noutra concretização é preferido que R^2 seja seleccionado do grupo que consiste em H, hidroxialquilo, alquilo, alcoxialquilo e aminoalquilo, cada um podendo estar substituído como previamente referido.

Noutra concretização é preferido que, se R^2 for alquilo ou heteroalquilo, então não é substituído com um cicloalquilo, arilo, heteroarilo ou heterocicloalquilo.

Os valores particularmente preferidos de R^2 são: H; metilo; benzilaminometilo; dibenzilaminometilo; [2-(4-fluorofenil)acetilamino]metilo; [2-(4-metoxifenil)acetilamino]metilo; 4-metoxibenzilaminometilo; benziloximetilo; fenilacetilaminometilo; 1-amino-2-feniletilo; 2-benzilaminoetilo; 2-(3-metoxifenil)etilo; 2-(piridin-3-il)etilo; 2-(2-fenoxiacetilamino)etilo; 2-benzenossulfonilaminoetilo; 2-feniletilo; isopropilo; 2-fenilpropilo; 3-fenilpropilo; 3-fenoxipropilo; 3-(1H-indol-3-il)propilo; 4-metoxifenilo; 4-fluorofenilo; 4-benziloxi-3-metoxifenilo; isobutilo; ciclohexilo; octilo; benzilo; piridin-2-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-3-ilo; benzilsulfanilo e 2-fenilmetanossulfanilo.

Se R^1 ou R^2 estão substituídos, os substituintes particularmente preferidos são seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, alquilo, alcenilo, heteroalquilo, haloalquilo, alcinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, fenoxi, alcoxialquilo, benziloxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, -C(O)OR⁵, COOH, SH e acilo.

X e Y podem ser iguais ou diferentes e são preferivelmente H, halogéneo, alquilo C₁-C₄, -CF₃, -NO₂, -C(O)R⁵, -OR⁶, -SR⁶, -CN e NR⁷R⁸.

X é mais preferivelmente H;

Y é mais preferivelmente H;

X e Y estão mais preferivelmente nas posições 4 e 7 do anel aromático.

R₃ é preferivelmente H, alquilo C₁-C₆ ou acilo, mais preferivelmente H ou alquilo C₁-C₄, o mais preferivelmente H;

R₄ é preferivelmente H ou alquilo C₁-C₄, o mais preferivelmente H;

R₅ é preferivelmente alquilo C₁-C₄, heteroalquilo ou acilo, o mais preferivelmente metilo;

R₆ é preferivelmente alquilo C₁-C₄, heteroalquilo ou acilo, o mais preferivelmente alquilo C₁-C₄;

R₇ e R₈ são preferivelmente seleccionados do grupo que consiste em H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo e heteroarilalquilo.

A porção Z é um grupo de fórmula -CH=CH-. A porção está na configuração "E" e está na posição 5.

Em adição aos compostos de Fórmula I, as concretizações divulgadas são também dirigidas a sais farmacologicamente aceitáveis, pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis e metabolitos farmacologicamente activos destes compostos, e sais farmacologicamente aceitáveis destes metabolitos. Estes compostos, sais, pró-fármacos e metabolitos são por vezes referidos colectivamente aqui como "agentes inibidores de HDAC" ou "inibidores de HDAC".

A invenção refere-se também a composições farmacêuticas incluindo um composto da invenção com um transportador, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitáveis.

A invenção proporciona também agentes para o tratamento de uma desordem causada por, associada com, ou acompanhada por, perturbações de proliferação celular e/ou angiogénese incluindo um composto de fórmula (I) como aqui divulgado. O agente é preferivelmente um agente anticanceroso.

O agente preferivelmente contém um composto de fórmula (Ia), mais preferivelmente um composto de fórmula (Ib).

A desordem é preferivelmente seleccionada do grupo que consiste em, mas não se lhes limitando, cancro, doenças

inflamatórias/desordens do sistema imunitário, angiofibroma, doenças cardiovasculares (e.g. restenose, arteriosclerose), doenças fibróticas (e.g. fibrose hepática), diabetes, doenças auto-imunes, doença neurodegenerativa crónica e aguda como rupturas de tecido neural, doença de Huntington e doenças infecciosas como infecções fúngicas, bacterianas e virais. Noutra concretização a desordem é uma desordem proliferativa. A desordem proliferativa é preferivelmente cancro.

A invenção refere-se também à utilização de compostos de fórmula (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de uma desordem causada por, associada com, ou acompanhada por, perturbações de proliferação celular e/ou angiogénese. A desordem é preferivelmente uma desordem proliferativa, o mais preferivelmente um cancro.

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

A invenção proporciona também agentes para o tratamento de uma desordem, doença ou condição que possam ser tratadas pela inibição de histona-desacetilase, incluindo um composto de fórmula (I), preferivelmente de fórmula (Ia), mais preferivelmente de fórmula (Ib), como aqui divulgado. O agente é preferivelmente um agente anticanceroso.

A invenção também se refere à utilização de compostos de fórmula (I), preferivelmente de fórmula (Ia), mais preferivelmente de fórmula (Ib), na preparação de um medicamento para o tratamento de uma desordem, doença ou condição que possam ser tratadas pela inibição de histona-desacetilase.

A desordem é preferivelmente seleccionada do grupo que consiste em, mas não se lhes limitando, desordens proliferativas (e.g. cancros); Doenças neurodegenerativas incluindo Doença de Huntington, doença de Poliglutamina, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, Convulsões, Degenerescência estriatonigral, Paralisia supranuclear progressiva, Distonia de torção, Torcicolo espasmódico e discinesia, Tremores essenciais, síndrome de Gilles de la

Tourette, doença dos corpos de Lewy difusos, Paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick, hemorragia intracerebral, esclerose lateral primária, Atrofia muscular espinhal, Esclerose lateral amiotrófica, Polineuropatia intersticial hipertrófica, Retinite pigmentosa, Atrofia óptica hereditária, Paraplegia espástica hereditária, Ataxia progressiva e Síndrome de Shy-Drager; Doenças metabólicas incluindo diabetes do Tipo 2; Doenças degenerativas do Olho incluindo Glaucoma, Degenerescência macular relacionada com a idade, Glaucoma rubeótico; Doenças inflamatórias e/ou Desordens do sistema imunitário incluindo Artrite Reumatóide (AR), Osteoartrite, Artrite crónica juvenil, Doença Enxerto versus Hospedeiro, Psoríase, Asma, Espondiloartropatia, psoríase, Doença de Crohn, doença inflamatória do intestino, Colite Ulcerosa, Hepatite alcoólica, Diabetes, Síndrome de Sjogrens, Esclerose múltipla, Espondilite anquilosante, Glomerulopatia membranosa, Dor discogénica, Lúpus Eritematoso Sistémico; Doença envolvendo angiogénese incluindo cancro, psoríase, artrite reumatóide; Desordens psicológicas incluindo doença bipolar, esquizofrenia, depressão e demência; Doenças cardiovasculares incluindo Insuficiência cardíaca, restenose e arteriosclerose; Doenças fibróticas incluindo fibrose hepática, fibrose quística e angiofibroma; Doenças infecciosas incluindo Infecções fúngicas, tais como *Candida albicans*, Infecções bacterianas, Infecções virais, tais como *Herpes Simplex*, Infecções protozoárias, tais como Malária, Infecção por *Leishmania*, infecção por *Trypanosoma brucei*, Toxoplasmose e coccidiose e Desordens hematopoiéticas incluindo talassemia, anemia e drepanocitose.

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

A invenção também proporciona agentes para o tratamento de uma desordem neurodegenerativa incluindo um composto de fórmula (I), preferivelmente de fórmula (Ia), mais preferivelmente de fórmula (Ib), como aqui divulgado. O agente é preferivelmente um agente anti-doença de Huntington.

A invenção também se refere à utilização de compostos de fórmula (I), preferivelmente de fórmula (Ia), mais

preferivelmente de fórmula (Ib), na preparação de um medicamento para o tratamento de uma desordem neurodegenerativa. A desordem neurodegenerativa é preferivelmente a Doença de Huntington.

A invenção também proporciona agentes para o tratamento de uma doença inflamatória e/ou uma desordem do sistema imunitário incluindo um composto de fórmula (I), preferivelmente de fórmula (Ia), mais preferivelmente de fórmula (Ib), como aqui divulgado.

A invenção também se refere à utilização de compostos de fórmula (I), preferivelmente de fórmula (Ia), mais preferivelmente de fórmula (Ib), na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória e/ou de uma desordem do sistema imunitário. Numa concretização a doença inflamatória e/ou a desordem do sistema imunitário é artrite reumatóide. Noutra concretização a doença inflamatória e/ou a desordem do sistema imunitário é Lúpus Eritematoso Sistémico.

Para monitorar a eficácia destes compostos é útil um método adequado para detectar e quantificar os níveis de histona acetilada em amostras de seres humanos ou espécies animais tais como tecido tumoral, cérebro e sangue. O método é baseado num ensaio imunossorvente com enzima ligada (ELISA) e pode ser utilizado para a quantificação de histonas acetiladas em extractos celulares ou amostras de seres humanos ou espécies animais tais como tecido tumoral, cérebro e sangue. De preferência relativamente aos sistemas convencionais, o ELISA permite determinações quantitativas de elevado rendimento, da concentração de histonas acetiladas como medida da eficácia do tratamento com o fármaco ou da potência do fármaco num sistema de teste biológico respectivo. Para uma revisão geral de técnicas de ELISA convencionais, refira-se por favor a Crowther JR (1995) ELISA theory and practice em Method in molecular biology vol. 42, Humana.

Um método para medição da concentração de histona acetilada numa amostra biológica é útil utilizando um ensaio imunossorvente com enzima ligada, em que o ensaio imunossorvente com enzima ligada inclui uma combinação de um

anticorpo primário de captura, ou uma sua porção, e um anticorpo secundário de detecção, ou uma sua porção.

O anticorpo primário de captura é preferivelmente seleccionado do grupo que consiste em: um anticorpo monoclonal anti-H3, um anticorpo policlonal anti-H3 acetilada, um anticorpo policlonal de cabra anti-H3, um anticorpo policlonal de cabra anti-H3 acetilada e uma sua combinação. O anticorpo secundário de detecção é preferivelmente seleccionado do grupo que consiste em: um anticorpo monoclonal anti-H3, um anticorpo policlonal anti-H3 acetilada, um anticorpo policlonal de cabra anti-H3, um anticorpo policlonal de cabra anti-H3 acetilada e uma sua combinação.

O anticorpo primário de captura pode ser um anticorpo monoclonal de ratinho anti-H3 e o anticorpo secundário de detecção pode ser um anticorpo policlonal de rato anti-H3 acetilada.

A amostra de controlo pode ser derivada de uma célula que não foi tratada com um inibidor de histona-desacetilase. A célula pode ser uma célula tumoral.

É útil um método para a identificação do efeito farmacológico de um inibidor de histona-desacetilase num indivíduo, o método incluindo os passos de:

- a) obtenção de uma amostra biológica de um indivíduo que foi tratado com um inibidor de histona-desacetilase;
- b) medição da concentração de histona acetilada na amostra biológica através de um método de acordo com a invenção como descrito acima; e
- c) comparação da concentração de histona acetilada com a concentração de histona acetilada de uma amostra de controlo.

A amostra de controlo pode ser uma amostra biológica derivada de um indivíduo que não foi tratado com um inibidor de histona-desacetilase.

Nos ensinamentos da invenção a amostra biológica é preferivelmente seleccionada do grupo que consiste em tecido, sangue, soro, plasma, urina, saliva e uma sua combinação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS CONCRETIZAÇÕES

São divulgados compostos de hidroxamato, por exemplo benzimidazoles contendo ácido hidroxâmico num dos substituintes, que podem ser inibidores de desacetilases, incluindo, mas não se lhes limitando, inibidores de histona-desacetilases. Os compostos de hidroxamato podem ser adequados para a prevenção ou tratamento de uma desordem causada por, associada a, ou acompanhada por, perturbações de proliferação celular e/ou angiogénese, quando utilizados sozinhos ou em conjunto com um transportador, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitáveis. Um exemplo destas desordens é o cancro.

Como aqui utilizado o termo 'cancro' é um termo geral com que se pretende abranger o vasto número de condições que são caracterizadas por crescimento anormal descontrolado de células.

Antecipa-se que os compostos da invenção serão úteis no tratamento de vários cancros incluindo, mas não se lhes limitando, cancros ósseos incluindo sarcoma de Ewing, osteossarcoma, condrossarcoma e semelhantes, tumores do cérebro e CNS incluindo neuroma acústico, neuroblastomas, glioma e outros tumores cerebrais, tumores da medula espinal, cancros da mama, cancros colorrectais, adenocarcinomas colorrectais avançados, cancros endócrinos incluindo carcinoma adrenocortical, cancro pancreático, cancro da pituitária, cancro da tiróide, cancro da paratiróide, cancro do timo, neoplasma endócrino múltiplo, cancros gastrointestinais incluindo cancro do estômago, cancro do esófago, cancro do intestino delgado, cancro do fígado, cancro do ducto biliar extra-hepático, tumor carcinóide gastrointestinal, cancro da vesícula biliar, cancros genito-urinários incluindo cancro testicular, cancro peniano, cancro da próstata, cancros ginecológicos incluindo cancro cervical, cancro ovariano, cancro vaginal, cancro do útero/endométrio, cancro da vulva, cancro trofoblástico gestacional, cancro das trompas

falopianas, sarcoma uterino, cancros da cabeça e pescoço incluindo cancro da cavidade oral, cancro dos lábios, cancro das glândulas salivares, cancro da laringe, cancro da hipofaringe, cancro da ortofaringe, cancro nasal, cancro paranasal, cancro nasofaríngeo, leucemias incluindo leucemia da infância, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielóide crónica, leucemia das células pilosas, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células plasmáticas, mielomas, desordens hematológicas incluindo síndromes mielodisplásticas, desordens mieloproliferativas, anemia aplástica, anemia de Fanconi, Macroglobulinemia de Waldenstroms, cancros dos pulmões incluindo cancro do pulmão de células pequenas, cancro do pulmão de células não pequenas, linfomas incluindo doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células T cutâneas, linfoma de células T periféricas, linfoma relacionado com SIDA, cancros dos olhos incluindo retinoblastoma, melanoma intra-ocular, cancros cutâneos incluindo melanoma, cancro cutâneo não-melanoma, cancro de células de Merkel, sarcomas de tecido mole tais como sarcoma de tecido mole da infância, sarcoma de tecido mole do adulto, sarcoma de Kaposi, cancros do sistema urinário incluindo cancro dos rins, tumor de Wilms, cancro da bexiga, cancro da uretra e cancro de células transicionais

Os cancros preferidos que podem ser tratados pelos compostos da presente invenção são cancro da mama, cancro do pulmão, cancro ovariano, cancro da próstata, cancro da cabeça e pescoço, cancro renal, gástrico e cerebral.

Os cancros preferidos que podem ser tratados por compostos da presente invenção são linfoma de células T cutâneas (CTCL) e linfoma de células T periféricas.

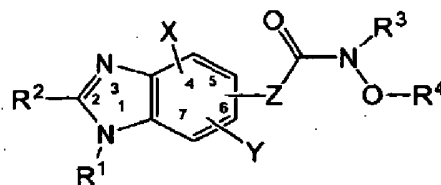
Os cancros preferidos que podem ser tratados por compostos da presente invenção incluem tumores sólidos e malignidades hematológicas.

Os compostos podem também ser utilizados no tratamento de uma desordem que envolve, está relacionada com, ou associada a, desregulação de histona-desacetilase (HDAC).

Existem várias desordens que foram implicadas em, ou que se sabe serem mediadas, pelo menos em parte, por actividade de HDAC, onde se sabe que a actividade de HDAC desempenha um papel no desencadear do início da doença, ou cujos sintomas se sabe, ou se mostrou, serem aliviados por inibidores de HDAC. As desordens deste tipo que será de esperar que sejam susceptíveis a tratamento com os compostos da invenção incluem as seguintes, sem lhes estarem limitadas: desordens proliferativas (e.g. cancros); Doenças neurodegenerativas incluindo Doença de Huntington, doença de Poliglutamina, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, Convulsões, Degenerescência estriatonigral, Paralisia supranuclear progressiva, Distonia de torção, Torcicolo espasmódico e discinesia, Tremores essenciais, síndrome de Gilles de la Tourette, doença dos corpos de Lewy difusos, Paralisia supranuclear progressiva, Doença de Pick, hemorragia intracerebral, Esclerose lateral primária, Atrofia muscular espinhal, Esclerose lateral amiotrófica, Polineuropatia intersticial hipertrófica, Retinite pigmentosa, Atrofia óptica hereditária, Paraplegia espástica hereditária, Ataxia progressiva e Síndrome de Shy-Drager; Doenças metabólicas incluindo diabetes do Tipo 2; Doenças Degenerativas do Olho incluindo Glaucoma, Degenerescência macular relacionada com a idade, Glaucoma rubeótico; Doenças inflamatórias e/ou Desordens do sistema imunitário incluindo Artrite reumatóide (AR), Osteoartrite, Artrite crónica juvenil, Doença Enxerto versus Hospedeiro, Psoríase, Asma, Espondiloartropatia, psoríase, Doença de Crohn, doença inflamatória do intestino, Colite Ulcerosa, Hepatite alcoólica, Diabetes, Síndrome de Sjogrens, Esclerose múltipla, Espondilite anquilosante, Glomerulopatia membranosa, Dor discogénica, Lúpus Eritematoso Sistémico; Doença envolvendo angiogénese incluindo cancro, psoríase, artrite reumatóide; Desordens psicológicas incluindo doença bipolar, esquizofrenia, mania, depressão e demência; Doenças cardiovasculares incluindo insuficiência cardíaca, restenose e arteriosclerose; Doenças fibróticas incluindo fibrose hepática, fibrose quística e angiofibroma; Doenças infecciosas incluindo Infecções fúngicas, tais como por *Candida albicans*, Infecções bacterianas, Infecções virais, tais como Herpes *Simplex*, Infecções protozoárias, tais como Malária, Infecção por *Leishmania*, infecção por *Trypanosoma*

brucei, Toxoplasmose e coccidiose e Desordens hematopoiéticas incluindo talassemia, anemia e drepanocitose.

Os compostos de hidroxamato da presente invenção têm a estrutura (I) seguinte de acordo com a reivindicação 1:



Fórmula I

em que

R¹ é seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, SR⁶ e acilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo;

ou R¹ = L;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em: H, halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo haloalquilo, haloalcenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, SR^6 e acilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo;

ou $R^2=L$;

R^3 é seleccionado do grupo que consiste em H, alquilo C₁-C₆ e acilo; ou um ião de metal seleccionado entre sódio, cálcio, magnésio;

X e Y são iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados do grupo que consiste em: H, halogéneo, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo,

heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, acilo e $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

R^4 é seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R^5 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em: alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R^6 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em: alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R^7 e R^8 são, cada um, independentemente seleccionados do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

L é seleccionado do grupo que consiste em:

a) $\text{L}=\text{Cy}-\text{L}^1-\text{W}-$

Em que

Cy é alquilo C_1-C_{15} , aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi,

heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$ e acilo.

L^1 é seleccionado do grupo que consiste em alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; $=\text{O}$; $=\text{S}$; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; alquilo, alcoxi, acilamino e alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2-$ e $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-$;

b) $\text{L}=\text{Cy}-\text{L}^1-\text{W}-\text{L}^2$

Em que,

Cy é alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, $-\text{COOH}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$ e acilo;

L^1 e L^2 são iguais ou diferentes e independentemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; $=\text{O}$; $=\text{S}$; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alquilo, alcoxi, acilamino e alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})-$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2-$ e $-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-$;

c) $L=Cy-(CH_2)_m-W-$

Em que,

Cy é alquilo C_1-C_{15} , aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo, podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, C(O)OR⁶, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-.

d) $L=L^1-W-L^2$

L¹ e L² são iguais ou diferentes e independentemente seleccionados entre alquilo C_1-C_5 , que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; =O; =S; -CN; -NO₂; -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcoxi, acilamino, alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; e acilo;

Z é -CH=CH- na posição 5 e na configuração "E";

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Como aqui se utiliza, a expressão "não substituído" significa que não existem substituintes ou que os únicos substituintes são hidrogénio.

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

"Alquilo", como grupo ou parte de um grupo, refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático linear ou ramificado, preferivelmente um alquilo C₁-C₁₄; mais preferivelmente alquilo C₁-C₁₀, o mais preferivelmente C₁-C₆, a menos que indicado em contrário. Os exemplos de substituintes alquilo C₁-C₆ lineares e ramificados adequados incluem metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo e similares.

"Alquilamino" inclui tanto monoalquilamino com dialquilamino, a menos que especificado. "Monoalquilamino" significa um grupo -NH-Alquilo, "Dialquilamino" significa um grupo -N(alquilo)₂, em que o alquilo é como definido acima. O grupo alquilo é preferivelmente um grupo alquilo C₁-C₆.

"Arilamino" inclui tanto mono-arilamino como di-arilamino, a menos que especificado. Mono-arilamino significa um grupo de fórmula aril-NH-, di-arilamino significa um grupo de fórmula (aril₂)N- onde arilo é como aqui definido.

"Acilo" significa um grupo alquil-CO- em que o grupo alquilo é como aqui descrito. Os exemplos de acilo incluem acetilo e benzoílo. O grupo alquilo é preferivelmente um grupo alquilo C₁-C₆.

"Alcenilo", como grupo ou como parte de um grupo, significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado, preferivelmente possuindo 2-14 átomos de carbono, mais preferivelmente 2-12 átomos de carbono, o mais preferivelmente 2-6 átomos de carbono, na cadeia. O grupo pode conter uma pluralidade de ligações duplas na cadeia normal e a orientação de cada uma é independentemente E ou Z. Exemplos de grupos alcenilo incluem, mas não se lhes limitam, etenilo e propenilo.

"Alcoxi" refere-se a um grupo -O-alquilo em que alquilo é aqui definido. Preferivelmente o alcoxi é um alcoxi C₁-C₆, Exemplos incluem, mas não se lhes limitam, metoxi e etoxi.

"Alceniloxi" refere-se a um grupo -O-alcenilo em que alcenilo é como aqui definido. Os grupos alceniloxi preferidos são grupos alceniloxi C₁-C₆.

"Alciniloxi" refere-se a um grupo -O-alcinilo em que alcinilo é como aqui definido. Os grupos alciniloxi preferidos são grupos alciniloxi C₁-C₆.

"Alcoxycarbonilo" refere-se a um grupo -C(O)-O-alquilo em que alquilo é como aqui definido. O grupo alquilo é preferivelmente um grupo alquilo C₁-C₆. Os exemplos incluem, mas não se lhes limitam, metoxycarbonilo e etoxycarbonilo.

"Alquilsulfinilo" significa um grupo -S(O)-alquilo em que alquilo é como definido acima. O grupo alquilo é preferivelmente um grupo alquilo C₁-C₆. Os exemplos de grupos alquilsulfinilo incluem, mas não se lhes limitam, metilsulfinilo e etilsulfinilo.

"Alquilsulfonilo" refere-se a um grupo -S(O)₂-alquilo em que alquilo é como definido acima. O grupo alquilo é preferivelmente um grupo alquilo C₁-C₆. Os exemplos incluem, mas não se lhes limitam, metilsulfonilo e etilsulfonilo.

"Alcinilo, como grupo ou como parte de um grupo, significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo uma ligação tripla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado, preferivelmente possuindo 2-14 átomos de carbono, mais preferivelmente 2-12 átomos de carbono na cadeia, preferivelmente 2-6 átomos de carbono na cadeia. Os exemplos de estruturas incluem, mas não se lhes limitam, etinilo e propinilo.

"Alquilaminocarbonilo" refere-se a um grupo alquilamino-carbonilo em que alquilamino é como definido acima.

"Cicloalquilo" refere-se a um carbociclo saturado ou parcialmente saturado, monocíclico ou policíclico fundido ou espiro, preferivelmente contendo de 3 a 9 carbonos por anel, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e similares, a menos que especificado em contrário.

A discussão acima de substituintes alquilo e cicloalquilo também se aplica às porções alquilo de outros substituintes, tais como, sem limitação, substituintes alcoxi, alquilaminas, alquilcetonas, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonilo e alquiléster e similares.

"Cicloalquilalquilo" significa um grupo cicloalquilalquilo em que as porções cicloalquilo e alquilo são como anteriormente descrito. Os exemplos de grupos monocicloalquilalquilo incluem ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo e ciclo-heptilmetilo.

"Heterocicloalquilo" refere-se a um anel contendo de pelo menos um heteroátomo seleccionado entre azoto, enxofre, oxigénio, preferivelmente de 1 a 3 heteroátomos. Cada anel tem preferivelmente de 3 a 4 membros, mais preferivelmente 4 a 7 membros. Os exemplos de substituintes heterocicloalquilo adequados incluem pirrolidilo, tetra-hidrofurilo, tetra-hidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetra-hidropirano, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano e 1,4-oxatiapano.

"Heterocicloalcenilo" refere-se a um heterocicloalquilo como descrito acima mas contendo pelo menos uma ligação dupla.

"Heterocicloalquilalquilo" refere-se a um grupo heterocicloalquilalquilo em que as porções heterocicloalquilo e alquilo são como previamente descrito. Os exemplos de grupos heterocicloalquilalquilo incluem (2-tetra-hidrofuril)metilo, (2-tetra-hidrotiofuranil)metilo.

"Heteroalquilo" refere-se a um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada preferivelmente possuindo de 2 a 14 carbonos, mais preferivelmente 2 a 10 átomos na cadeia, em que um ou mais destes são um heteroátomo seleccionado entre S, O e N. Os exemplos de heteroalquilos incluem alquiléteres,

alquilaminas secundárias e terciárias, alquilsulfuretos e similares.

"Arilo", como grupo ou como parte de um grupo, significa (i) um carbociclo aromático opcionalmente substituído, monocíclico ou policíclico fundido, (estrutura de anel possuindo átomos do anel que são todos carbonos) preferivelmente possuindo de 5 a 12 átomos por anel. Os exemplos de grupos arilo incluem fenilo, naftilo e similares; (ii) uma porção carbocíclica aromática bicíclica parcialmente saturada e opcionalmente substituída em que um fenilo e um grupo cicloalquilo C₅₋₇ ou cicloalcenilo C₅₋₇ estão fundidos para formar uma estrutura cíclica, tal como tetrahidronaftilo, indenilo ou indanilo. O grupo arilo pode estar substituído com um ou mais grupos substituintes.

"Arilalcenilo" significa um grupo aril-alcenilo em que o arilo e o alcenilo são como previamente descrito. Os exemplos de grupos arilalcenilo incluem fenilalilo.

"Arilalquilo" significa um grupo aril-alquilo em que as porções arilo e alquilo são como previamente descrito. Os grupos arilalquilo preferidos contêm uma porção alquilo C₁₋₅. Os exemplos de grupos arilalquilo incluem benzilo, fenetilo e naftalenometilo.

"Cicloalcenilo" significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico não aromático opcionalmente substituído contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e preferivelmente possuindo 5-10 átomos de carbono por anel. Os exemplos de anéis cicloalcenilo monocíclicos incluem ciclopentenilo, ciclo-hexenilo ou ciclo-heptenilo. O grupo cicloalcenilo pode estar substituído com um ou mais grupos substituintes.

"Heteroarilo" refere-se a um heterociclo aromático monocíclico ou policíclico fundido, (estrutura de anel preferivelmente possuindo um anel aromático de 5 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos seleccionados entre N, O e S). Os substituintes heteroarilo típicos incluem furilo, tienilo, pirrolo, pirazolo, triazolo, tiazolo, oxazolo,

piridino, pirimidino, isoxazolilo, pirazino, indolo, benzimidazolo, e similares.

"Heteroarilalquilo" significa um grupo heteroaril-alquilo em que as porções heteroarilo e alquilo são como previamente descrito. Os grupos heteroarilalquilo preferidos contêm uma porção alquilo inferior. Os exemplos de grupos heteroarilalquilo incluem piridilmetilo.

"Alquilo inferior", como grupo, significa, a menos que especificado em contrário, um grupo hidrocarboneto alifático que pode ser linear ou ramificado, possuindo 1 a 6 átomos de carbono na cadeia, mais preferivelmente 1 a 4 carbonos, tal como metilo, etilo, propilo (n-propilo ou isopropilo) ou butilo (n-butilo, isobutilo ou butilo terciário).

Na Fórmula I, assim como nas Fórmulas Ia-Ib que definem subconjuntos de compostos dentro da Fórmula I, mostra-se um sistema de anel benzimidazole. Dentro deste sistema de anel, existem posições que podem estar substituídas nas posições de anel 4, 5, 6 e 7. Em cada uma das fórmulas I, Ia e Ib, existe uma necessidade de ligação de uma porção ácida numa das posições do anel. Esta porção ácida pode ser proporcionada, mas não se lhes limita, por grupos contendo um ácido hidroxâmico ou sais derivados deste ácido que, quando hidrolisados, proporcionam a porção ácida. Em algumas concretizações a porção ácida pode estar ligada à posição no anel através de um grupo alquilenos tal como $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$, ou um grupo alcenilo tal como $-CH=CH-$. As posições preferidas para ligação da porção ácida são as posições de anel 5 e 6.

Entenda-se que estão incluídos na família de compostos de Fórmula I formas isoméricas incluindo diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros e isómeros geométricos no isómero configuracional "E" ou "Z" ou uma mistura de isómeros E e Z. Entenda-se também que algumas formas isoméricas tais como diastereoisómeros, enantiómeros e isómeros geométricos, podem ser separadas por métodos físicos e/ou químicos e pelos peritos na especialidade.

Alguns dos compostos das concretizações divulgadas podem existir na forma de estereoisómeros individuais, racematos

e/ou misturas de enantiómeros e/ou diastereómeros. Todos estes estereoisómeros individuais, racematos e suas misturas se pretendem no âmbito da matéria objecto descrita e reivindicada.

Adicionalmente, pretende-se com a Fórmula I cobrir, quando aplicável, formas solvatadas assim como não solvatadas dos compostos. Assim, cada fórmula inclui compostos possuindo a estrutura indicada, incluindo as formas hidratadas assim como as não hidratadas.

Em adição aos compostos da Fórmula I, os agentes inibidores de HDAC das várias concretizações incluem sais, pró-fármacos e metabolitos activos destes compostos, farmacologicamente aceitáveis, e sais destes metabolitos farmacologicamente aceitáveis.

A expressão "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a sais que retêm a actividade biológica desejada dos compostos supra-identificados, e incluem sais de adição de ácido e sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis adequados de compostos de Fórmula I podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou a partir de um ácido orgânico. São exemplos destes ácidos inorgânicos os ácidos clorídrico, sulfúrico e fosfórico. Os ácidos orgânicos apropriados podem ser seleccionados entre as classes alifática, cicloalifática, aromática, carboxílica heterocíclica e sulfónica de ácidos orgânicos, das quais são exemplos os ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilsulfónico, arilsulfónico. Os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis adequados de compostos de Fórmula I incluem sais metálicos feitos de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio, alumínio e zinco e sais orgânicos feitos a partir de bases orgânicas tais como colina, dietanolamina, morfolina. Outros exemplos de sais orgânicos são: sais de amónio, sais quaternários tais como sal de tetrametilamónio; sais de adição de aminoácidos tais como sais com glicina e arginina. Pode encontrar-se informação adicional sobre sais farmacologicamente aceitáveis em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1990. No caso de

agentes que são sólidos, é entendido pelos peritos na especialidade que os compostos, agentes e sais da invenção podem existir em diferentes formas cristalinas ou polimórficas, todos pretendidos dentro do âmbito da presente invenção e fórmulas especificadas.

"Pró-fármaco" significa um composto que é convertível *in vivo* por meios metabólicos (e.g. por hidrólise, redução ou oxidação) num composto de Fórmula I. Por exemplo um éster pró-fármaco de um composto de Fórmula I contendo um grupo hidroxilo pode ser convertível por hidrólise *in vivo* na molécula progenitora. Os ésteres adequados de compostos de fórmula (I) contendo um grupo hidroxilo, são por exemplo acetatos, citratos, lactatos, tartaratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoatos, gestisatos, isetionatos, di-*p*-toluoíltartaratos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, *p*-toluenossulfonatos, ciclohexilsulfamatos e quinatos. Outro exemplo é um éster pró-fármaco de um composto de Fórmula I contendo um grupo carboxi que pode ser convertível por hidrólise *in vivo* na molécula progenitora. (Exemplos de ésteres pró-fármacos são os descritos por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987).

Os possíveis agentes inibidores de HDAC incluem aqueles possuindo um valor de IC50 de 1 μ M ou inferior.

A administração de compostos com a Fórmula I a seres humanos pode ser por qualquer dos modos aceites para administração entérica tais como oral ou rectal, ou administração parentérica tais como subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. A injeção pode ser em *bolus* ou através de infusão constante ou intermitente. O composto activo é tipicamente incluído num transportador ou diluente farmacologicamente aceitáveis e numa quantidade suficiente para entregar ao paciente uma dose terapêuticamente eficaz. Nas várias concretizações o composto inibidor pode ser selectivamente tóxico, ou mais tóxico para células em proliferação rápida, e.g. tumores cancerosos, do que para células normais.

A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade terapêutica" é uma quantidade suficiente para efectivar resultados clínicos benéficos ou desejados. Uma quantidade eficaz pode ser administrada numa ou mais administrações. Uma quantidade eficaz é tipicamente suficiente para paliar, melhorar, estabilizar, inverter, retardar ou atrasar a progressão do estado de doença.

Utilizando os compostos da invenção, estes podem ser administrados em qualquer forma ou modo que torne o composto biodisponível. Um perito na especialidade da preparação de formulações pode prontamente seleccionar a forma e modo de administração correctos dependendo das características particulares do composto seleccionado, da condição a tratar, do estágio da condição a tratar e outras circunstâncias relevantes. Referimos o leitor a Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mac Publishing Co. (1990) para mais informação.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados individualmente ou na forma de uma composição farmacêutica em combinação com um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos da invenção, embora eficazes por si próprios, são tipicamente formulados e administrados na forma dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis pois estas formas são tipicamente mais estáveis, mais facilmente cristalizadas e têm maior solubilidade.

Os compostos são, contudo, tipicamente utilizados na forma de composições farmacêuticas que são formuladas dependendo do modo de administração desejado. Como tal, numa outra concretização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica incluindo um composto de fórmula (I) e um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis. As composições são preparadas de maneiras bem conhecidas na especialidade.

Os compostos da invenção podem ser utilizados ou administrados em combinação com um ou mais fármacos adicionais que são fármacos quimioterapêuticos ou fármacos inibidores de HDAC e/ou procedimentos (e.g. cirurgia, radioterapia) para o tratamento das desordens/doenças mencionadas. Os componentes

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

As composições farmacêuticas da presente invenção para injeção parentérica compreendem soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas, estéreis, farmacologicamente aceitáveis, assim como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injectáveis estéreis imediatamente antes da utilização. Os exemplos de transportadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol, e similares), e suas misturas adequadas, óleos vegetais (tais como azeite), e ésteres orgânicos injectáveis tais como oleato de etilo. A fluidez correcta pode ser mantida, por exemplo, utilizando materiais de revestimento tais como lecitina, através da manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões, e por utilização de tensioactivos.

Estas composições podem também conter adjuvantes tais como conservantes, agentes molhantes, agentes emulsionantes e agentes dispersantes. A prevenção da acção de microorganismos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, fenol ácido sórbico, e similares. Pode também ser desejável incluir agentes isotónicos tais como açúcares, cloreto de sódio, e similares. A absorção prolongada da forma farmacêutica injectável pode ser conseguida pela inclusão de agentes que retardam a absorção tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

Se desejado, e para uma distribuição mais eficaz, os compostos podem ser incorporados em sistemas de entrega de libertação lenta ou direccionada tais como matrizes poliméricas, lipossomas e microesferas.

As formulações injectáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção bacteriana, ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser

dissolvidas ou dispersas em água estéril ou noutro meio injectável estéril imediatamente antes da utilização.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Nestas formas de dosagem sólidas, o composto activo é misturado com pelo menos um excipiente ou transportador inertes, farmacologicamente aceitáveis, tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) enchimentos ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glucose, manitol e ácido silícico, b) aglutinantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e goma-arábica, c) humectantes tais como glicerol, d) agentes desintegrantes tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes retardadores da solução tais como parafina, f) aceleradores da absorção tais como compostos de amónio quaternário, g) agentes molhantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como caolino e argila de bentonite, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, laurilsulfato de sódio, e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes tamponantes.

Podem também ser empregues composições sólidas de um tipo similar como enchimentos em cápsulas de gelatina moles e duras utilizando excipientes como lactose ou açúcar lácteo assim como polietilenoglicóis de elevado peso molecular e similares.

As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na especialidade da formulação farmacêutica. Podem opcionalmente conter agentes opacificantes e podem também ter uma composição tal que libertam o(s) ingrediente(s) activo(s) apenas, ou preferencialmente, numa parte determinada do tracto intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Os exemplos de composições embutidas que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

Se desejado, e para uma distribuição mais eficaz, os compostos podem ser incorporados em sistemas de entrega de libertação lenta ou direccionada tais como matrizes poliméricas, lipossomas e microesferas.

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

As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Em adição aos compostos activos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente utilizados na especialidade tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsionantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, azeitona, castor e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de sorbitano de ácidos gordos, e suas misturas.

Para além de diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes molhantes, agentes emulsionantes e de suspensão, agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes.

As suspensões, em adição aos compostos activos, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois isostearílicos etoxilados, polioxietilenossorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonite, ágar-ágar e goma adragante e suas misturas.

As composições para administração rectal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados por mistura dos compostos da presente invenção com excipientes ou transportadores não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou uma cera de supositório que são sólidos à temperatura ambiente mas líquidos à temperatura

corporal e portanto fundem no recto ou na cavidade vaginal e libertam o composto activo.

As formas de dosagem para administração tópica de um composto da presente invenção incluem pós, pachos, pulverizações, unguentos e inalantes. O composto activo é misturado sob condições estéreis com um transportador farmacologicamente aceitável e quaisquer conservantes necessários, tampões ou propulsores que possam ser necessários.

Uma dosagem preferida estará na gama de cerca de 0,01 a 300 mg por quilograma de peso corporal por dia. Uma dosagem mais preferida estará na gama 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 corporal por dia. Uma dose adequada pode ser administrada em múltiplas sub-doses por dia.

Como acima discutido, os compostos das concretizações divulgadas inibem histona-desacetilases. A actividade enzimática de uma histona-desacetilase pode ser medida utilizando metodologias conhecidas [Yoshida M. *et al.*, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), J. Taunton *et al.*, Science 1996 272:408]. Em determinadas concretizações, o inibidor de histona-desacetilase interactua com, e reduz, a actividade de mais do que uma histona-desacetilase conhecida na célula. Em algumas outras concretizações, o inibidor de histona-desacetilase interactua e reduz a actividade de, predominantemente, uma histona-desacetilase, por exemplo HDAC-1, HDAC-3 ou HDAC-8 que pertencem à Classe I de enzimas HDAC [De Ruijter A.J.M. *et al.*, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. Determinados inibidores de histona-desacetilase preferidos são os que interactuam com, e reduzem, a actividade de uma histona-desacetilase que está envolvida em tumorigénese, e estes compostos podem ser úteis para o tratamento de doenças proliferativa. Os exemplos destas doenças ou condições de proliferação celular incluem cancro e/ou quaisquer metástases, psoríase e restenose. Os compostos da invenção podem ser particularmente úteis para o tratamento de tumores tais como cancro da mama, cancro do pulmão, cancro

ovariano, cancro da próstata, cancro da cabeça e/ou pescoço, ou cancro renal, gástrico e cerebral. Em adição, os compostos da invenção podem ser úteis para o tratamento de uma doença proliferativa que é refractária ao tratamento com outros quimioterapêuticos; e para o tratamento de condições hiperproliferativas tais como leucemias, psoríase, restenose.

Adicionalmente, os compostos das várias concretizações aqui divulgadas podem ser úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas, e doenças inflamatórias e/ou desordens do sistema imunitário.

A desordem é preferivelmente seleccionada do grupo que consiste em cancro, doenças inflamatórias e/ou desordens do sistema imunitário (e.g. artrite reumatóide, Lúpus Eritematoso Sistémico), angiofibroma, doenças cardiovasculares, doenças fibróticas, diabetes, doenças auto-imunes, doença neurodegenerativa crónica e aguda como a doença de Huntington, doença de Parkinson, rupturas de tecido nerval e doenças infecciosas como infecções fúngicas, bacterianas e virais. Noutra concretização a desordem é uma desordem proliferativa.

Os inibidores de histona-desacetilase da invenção têm efeitos antiproliferativos significativos e promovem a diferenciação, a paragem do ciclo celular na fase G1 ou G2, e apoptose.

SÍNTESE DE INIBIDORES DE DESACETILASE

Os agentes das várias concretizações podem ser preparados utilizando as vias reaccionais e esquemas de síntese descritos adiante, empregando as técnicas disponíveis na especialidade utilizando materiais de partida que estão prontamente disponíveis. A preparação de compostos particulares das concretizações está descrita com detalhes nos exemplos que se seguem, mas os técnicos reconhecerão que as reacções químicas descritas podem ser prontamente adaptadas para preparar um número de outros agentes das várias concretizações. Por exemplo, a síntese de compostos não exemplificados pode ser realizada com sucesso através de modificações evidentes para os peritos na especialidade, e.g. através da protecção apropriada de grupos interferentes, alterando para outros

reagentes adequados conhecidos na especialidade, ou fazendo modificações de rotina de condições reaccionais. Pode ser encontrada uma listagem de grupos protectores adequados para síntese orgânica em T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981. Alternativamente, outras reacções aqui divulgadas ou conhecidas na especialidade serão reconhecidas como possuindo aplicabilidade para a preparação de outros compostos das várias concretizações.

Os reagentes úteis para a síntese de compostos podem ser obtidos ou preparados de acordo com técnicas conhecidas na especialidade.

Nos exemplos aqui descritos, a menos que indicado em contrário, todas as temperaturas na descrição que se segue estão em graus Celsius e todas as partes e percentagens são em peso, a menos que indicado em contrário.

Vários materiais de partida e outros reagentes foram adquiridos a fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Company ou Lancaster Synthesis Ltd., e utilizados sem mais purificação, a menos que indicado em contrário. O tetra-hidrofurano (THF) e a N,N-dimetilformamida (DMF) foram adquiridas a Aldrich em frascos SureSeal e utilizados conforme recebidos. Todos os solventes foram purificados utilizando métodos padrão na especialidade, a menos que indicado em contrário.

As reacções estabelecidas adiante foram realizadas sob uma pressão positiva de azoto, árgon ou com um tubo de secagem, à temperatura ambiente (a menos que estabelecido em contrário), em solventes anidros, e os balões de reacção estão equipados com septos de borracha para a introdução de substratos e reagentes através de seringa. O equipamento de vidro foi seco em estufa e/ou seco por calor. A cromatografia em camada fina analítica foi realizada em placas de sílica gel com suporte de vidro 60 F 254 (E Merck (0,25 mm)) e eluída com as razões apropriadas de solventes (v/v). As reacções foram avaliadas por TLC e terminadas consoante avaliado pelo consumo de material de partida.

As placas de TLC foram visualizadas por absorção de UV ou com um reagente pulverizado de p-anisaldeído ou um reagente de ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical, 20% em peso em etanol) que foi activado com calor, ou por coloração numa câmara de iodo. Os tratamentos foram tipicamente realizados por duplicação do volume reaccional com o solvente de reacção ou solvente de extracção e depois lavagem com as soluções aquosas indicadas utilizando 25% em volume do volume de extracção (a menos que indicado em contrário). As soluções de produto foram secas sobre sulfato de sódio anidro antes da filtração, e a evaporação dos solventes foi efectuada sob pressão reduzida num evaporador rotativo e referida como solventes removidos *in vacuo*. A cromatografia *flash* em coluna [Still *et al.*, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] foi conduzida utilizando sílica-gel *flash* de qualidade E Merck (47-61 mm) e uma razão sílica-gel:material bruto de cerca de 20:1 a 50:1, a menos que estipulado em contrário. A hidrogenólise foi realizada à pressão indicada ou à pressão ambiente.

Os espectros de ^1H -RMN foram registados num instrumento Bruker operando a 400 MHz, e os espectros de ^{13}C -RMN foram registados operando a 100 MHz. Os espectros de RMN são obtidos na forma de soluções em CDCl_3 (relatados em ppm), utilizando clorofórmio como padrão de referência (7,25 ppm e 77,00 ppm) ou CD_3OD (3,4 e 4,8 ppm e 49,3 ppm), ou um padrão interno de tetrametilsilano (0,00 ppm) quando apropriado. Utilizaram-se outros solventes de RMN conforme necessário. Quando são relatadas multiplicidades de picos, utilizam-se as seguintes abreviaturas: s = singuleto, d = duplete, t = triplete, m = multiplete, lg = alargado, dd = duplete de dupletos, dt = duplete de tripletos. As constantes de acoplamento, quando dadas, estão relatadas em Hertz.

Os espectros de massa foram obtidos utilizando LC/MS em ESI ou APCI. Todos os pontos de fusão são sem correcção.

Todos os produtos finais tinham mais de 90% de pureza (por HPLC a comprimentos de onda de 220 nm e 254 nm).

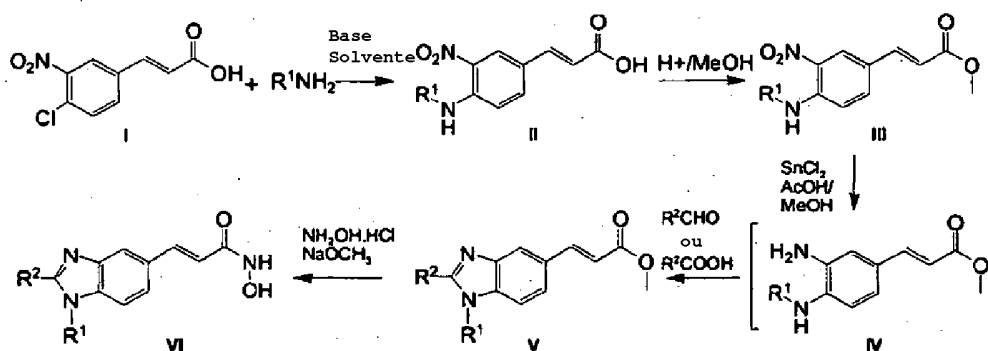
Os exemplos que se seguem destinam-se a ilustrar as concretizações divulgadas e não devem ser entendidos como suas limitações. Compostos adicionais, para além dos descritos

adiante, podem ser preparados utilizando o esquema reaccional que se descreve em seguida ou suas variações ou modificações apropriadas.

SÍNTESE

O Esquema I ilustra o procedimento utilizado para a preparação de compostos de Fórmula Ib, em que X e Y são hidrogénios. Os compostos (VI) de Fórmula Ia podem ser preparados por procedimentos análogos, por exemplo, pela escolha de um material de partida apropriado. Por exemplo, no caso de Z ser $-\text{CH}=\text{CH}-$ e estar ligado na posição C_5 na Fórmula Ib, este(s) composto(s) podem ser sintetizados por método análogos ao ilustrado no Esquema I partindo de um ácido cinâmico substituído (e.g. ácido *trans*-3-nitro-4-clorocinâmico), um componente amina apropriado (R^1NH_2), um componente aldeído ou ácido carboxílico (R^2CHO ou R^2COOH) e uma hidroxilamina ou N-alquil-hidroxilamina apropriadas (NHR^3OH onde R^3 é definido como acima na Fórmula Ia).

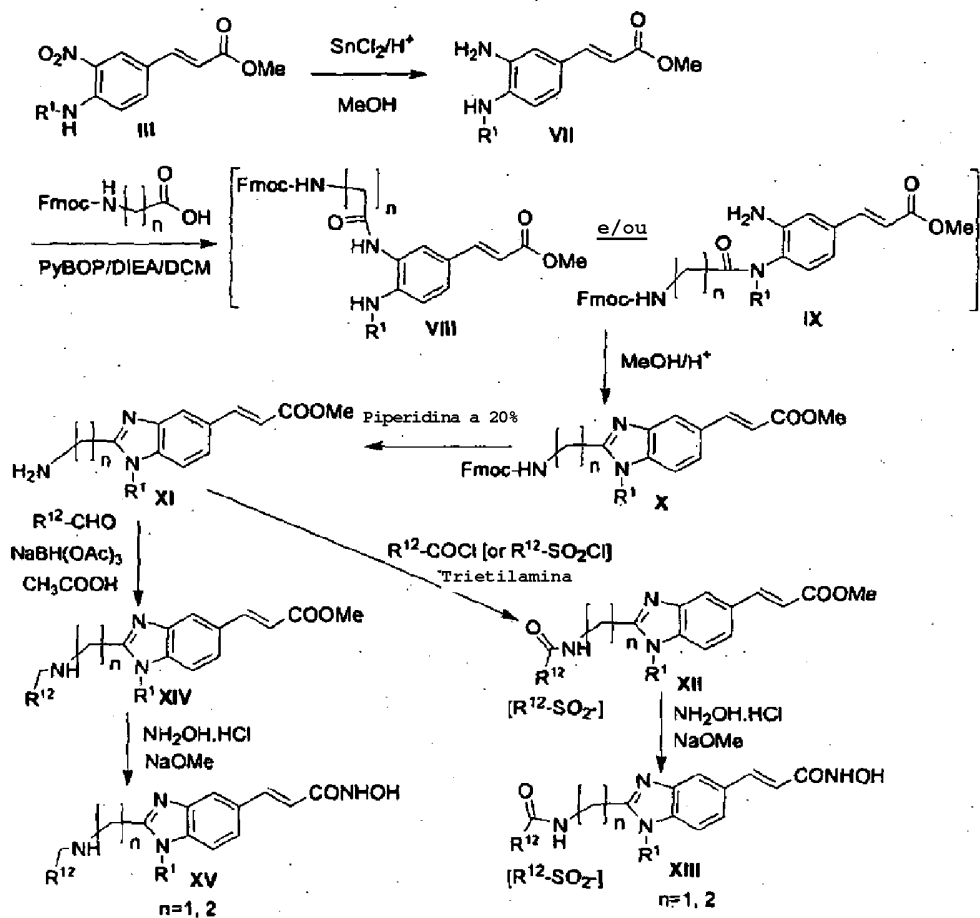
Esquema I



Especificamente, os compostos de hidroxamato de Fórmula Ib podem ser sintetizados pela via sintética mostrada no Esquema I. A reacção de ácido *trans*-4-cloro-3-nitrocinnâmico (I) com uma amina na presença de uma base (e.g. trietilamina) num solvente apropriado (e.g. dioxano) originou (II). O tratamento de (II) em metanol sob catálise ácida (e.g. ácido sulfúrico) resultou na esterificação que proporciona (III). O grupo nitro de (III) pode ser reduzido por um agente redutor apropriado (e.g. cloreto de estanho) e a fenilenodiamina resultante foi ciclizada com um aldeído para

originar (V). Os compostos de hidroxamato (VI) foram obtidos por um método de síntese conhecido (J. Med. Chem., 2002, 45, 753-757). Um método alternativo para a preparação de (VI) consiste no acoplamento de (IV) com um ácido apropriado e depois ciclização por aquecimento com ácido acético (J. Med. Chem. 2001, 44, 1516-1529).

Esquema II

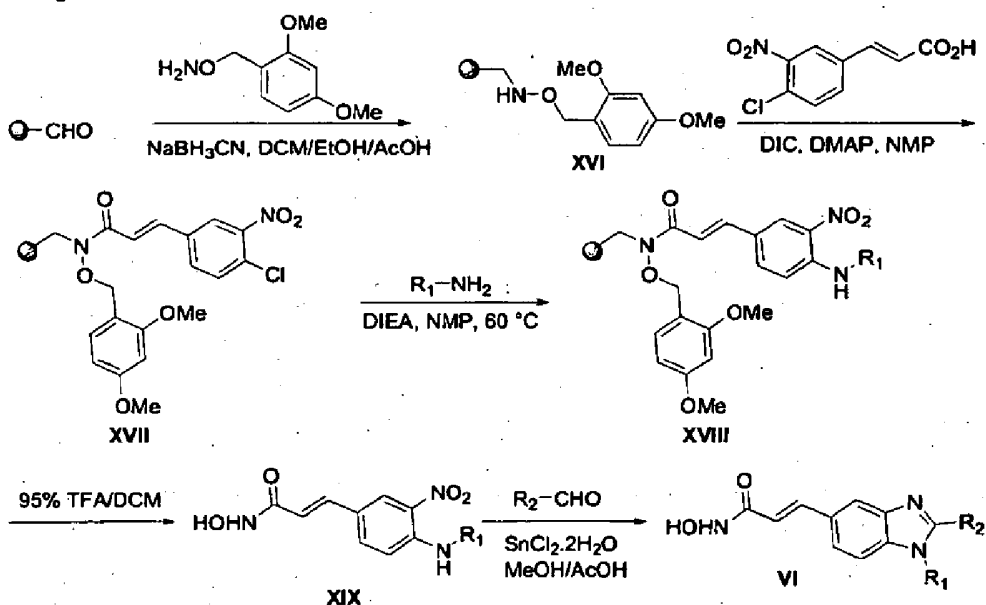


O Esquema II ilustra outro procedimento alternativo utilizado para a preparação de compostos de Fórmula Ib, onde X e Y são hidrogénios, R²=Cy-L¹-W-L². Por exemplo, no caso de Z ser -CH=CH- e estar ligado na posição C₅ na Fórmula Ib, este(s) composto(s) (XV) podem ser sintetizados por um método análogo ao ilustrado no Esquema II partindo do (III) apropriado, aminoácidos protegidos com Fmoc apropriados, cloretos ácidos ou aldeídos apropriados e hidroxilamina.

Mais especificamente, por exemplo, os compostos de hidroxamato de Fórmula Ib, onde X e Y são hidrogénios, $R^2=Cy-L^1-W-L^2$ e Z está ligado na posição C_5 , podem ser sintetizados pela via sintética mostrada no Esquema II. Os intermediários (**III**) apropriados foram reduzidos com Cloreto de estanho nas correspondentes diaminas (**VII**). A reacção de acoplamento com aminoácidos protegidos com Fmoc apropriados na presença de PyBOP originou dois produtos de acoplamento (**VIII**) e (**IX**). Sem outra separação, (**VIII**) e (**IX**) foram submetidos a ciclização sob condições ácidas e obteve-se (**X**). O intermediário chave (**XI**) pode ser obtido por tratamento de (**X**) com piperidina a 20%. O tratamento de (**XI**) com um cloreto ácido apropriado ou um cloreto de sulfonilo apropriado originou (**XII**) e os compostos alvo (**XIII**) foram obtidos utilizando um método similar ao descrito acima.

Quando (**XI**) foi feito reagir com um aldeído apropriado sob condições de redução ($NaBH(OAc)_3/CH_3COOH$), foi obtido o (**XIV**), que pode ser transformado nos correspondentes derivados hidroxamato (**XV**) pelos mesmos métodos que se descreveram acima.

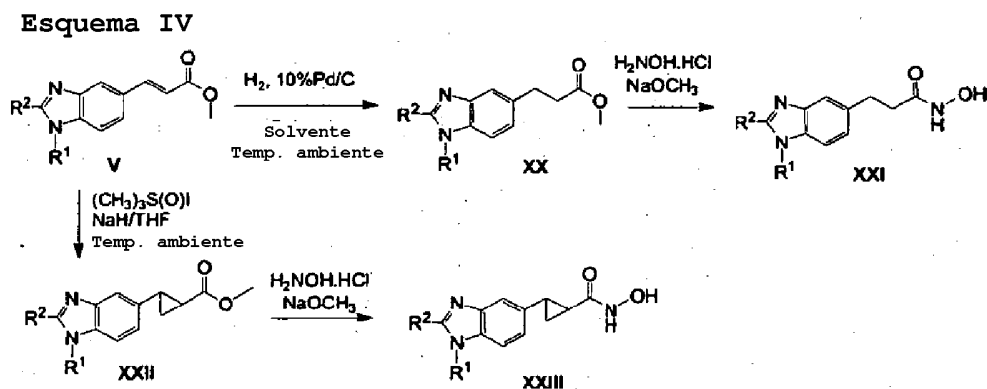
Esquema III




Os compostos de hidroxamato de Fórmula I podem também ser preparados através de síntese em fase sólida. O Esquema III ilustra a síntese de compostos de hidroxamato de Fórmula Ib.

Por exemplo, no caso de Z ser $-\text{CH}=\text{CH}-$ e estar ligado à posição C_5 , na Fórmula Ib, este(s) composto(s) (VI) podem ser sintetizados por um método análogo ao ilustrado no Esquema III partindo de resina SASRIN, uma hidroxilamina apropriada (e.g., O-(2,4-dimetoxifenil)-hidroxilamina), um ácido cinâmico apropriado (e.g., ácido *trans*-4-cloro-3-nitrocinâmico), uma amina e um aldeído apropriados.

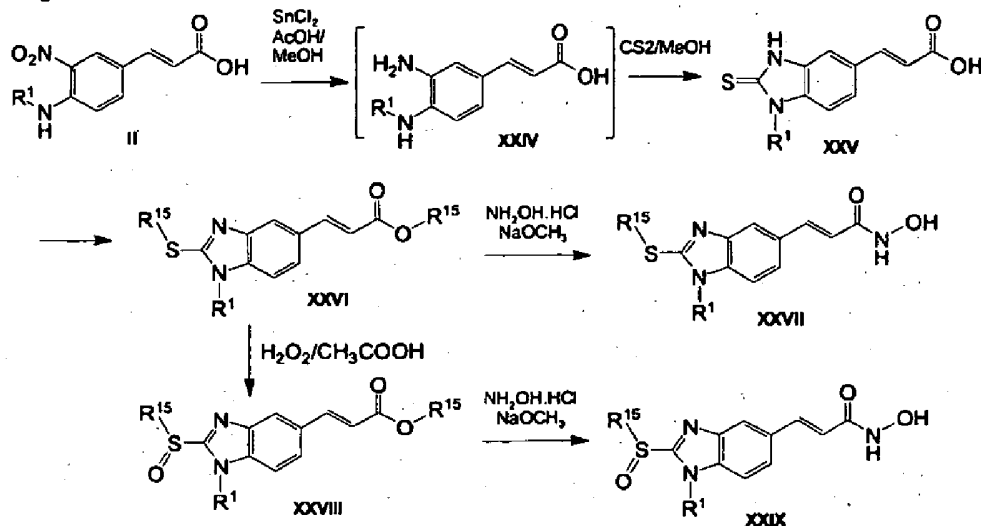
Especificamente, por exemplo, os compostos de hidroxamato (VI) de Fórmula Ib podem ser sintetizados pela via sintética mostrada no Esquema IV. A resina SASRIN foi tratada com O-(2,4-dimetoxifenil)-hidroxilamina sob condições redutoras ($\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{COOH}$) num solvente apropriado originou o correspondente composto (XVI). O (XVI) foi feito reagir com ácido *trans*-4-cloro-3-nitrocinâmico na presença de 4-dimetilaminopiridina para obter (XVII). O tratamento adicional de (XVII) com aminas apropriadas originou (XVIII). O (XIX) foi obtido por clivagem da correspondente resina (XVIII). Sem mais purificação, (XIX) foi transformado nos correspondentes compostos de hidroxamato (VI) utilizando o método descrito acima.



O Esquema IV ilustra outro procedimento para a preparação de compostos de hidroxamato de Fórmula I. Por exemplo, no caso de Z ser $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e estar ligado à posição C_5 na Fórmula Ib, este(s) composto(s) podem ser sintetizados por um método análogo ao ilustrado no Esquema IV partindo de intermediários (V) apropriados através de redução e depois o produto (XX) resultante pode ser transformado nos correspondentes compostos de hidroxamato (XXI) de Fórmula Ib. Os compostos (XXIII) em que Z é um grupo ciclopropileno  e está ligado à posição C_5 na Fórmula Ib, podem ser preparados

a partir de **V** por tratamento com $(\text{CH}_3)_3\text{S}(\text{O})\text{I}$, e os derivados ciclopropilo (**XXII**) resultantes foram convertidos nos correspondentes derivados hidroxamato (**XXIII**) de acordo com os métodos descritos acima para a preparação de ácido hidroxâmico.

Esquema V



O Esquema V ilustra outro procedimento sintético para compostos de hidroxamato de Fórmula I. Por exemplo, no caso de Z ser $-\text{CH}=\text{CH}-$ e estar ligado à posição C_5 na Fórmula Ib, este(s) composto(s) podem ser sintetizados por um método análogo ao ilustrado no Esquema V partindo de intermediários (**II**) apropriados através de redução e depois o produto (**XXIV**) resultante foi, sem outra purificação, ciclizado para originar (**XXV**). O (**XXV**) foi tratado com um halogeneto de alquilo apropriado (e.g., brometo de benzilo) na presença de uma base inorgânica (e.g., carbonato de sódio) num solvente apropriado para originar (**XXVI**). O tratamento de (**XXVI**) com peróxido de hidrogénio em ácido acético conduziu a (**XXVIII**). Utilizando o mesmo método que se descreveu previamente, transformaram-se (**XXVI**) e (**XXVIII**) nos correspondentes compostos de hidroxamato (**XXVII**) e (**XXIX**), respectivamente.

A preparação e os exemplos que se seguem são dados para permitir que os peritos na especialidade mais claramente entendam e ponham em prática a presente matéria objecto. Não deverão ser considerados como limitantes do âmbito da

divulgação, mas meramente como sendo ilustrativos e representativos da mesma.

Exemplo 1

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxi-propil)-2-(2-fenilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (1)

Passo 1

A uma solução pré-agitada de ácido *trans*-4-cloro-3-nitrocínâmico (1,0g, 4,4 mmol) em dioxano (10 mL) adicionou-se trietilamina (2 mL), 3-amino-1-propanol (1,5 mL). A solução resultante foi aquecida a 85°C durante 19 horas e depois foi arrefecida à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo. Adicionou-se água (100 mL) ao resíduo e ajustou-se o pH a 1-1,5. Recolheu-se o precipitado e lavou-se com água fria 2 vezes e secou-se. O produto ácido 3-[3-nitro-4-(hidroxipropilamino)fenil]acrílico foi obtido na forma de um sólido amarelo (1,10 g, 95%). MS(m/z): 267 (MH)⁺.

Passo 2

Adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (0,5 mL) à solução de ácido *trans*-4-(3-hidroxipropilamino)-3-nitrocínâmico, (1,10 g, 3,9 mmol) e MeOH (15 mL). Aqueceu-se a solução resultante em refluxo durante 18 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional de -10° a -15°C durante 3 horas. Recolheu-se o éster metílico do ácido 3-[3-nitro-4-(hidroxipropilamino)fenil]acrílico na forma de um sólido cristalino amarelo (1,06 g, 91%). MS(m/z): 281 (MH)⁺.

Passo 3

A uma solução pré-agitada de *trans*-4-(3-hidroxipropilamino)-3-nitrocínamato de metilo (280 mg, 1,0 mmol) e 3-fenilbutiraldeído (500 mg, 3,4 mmol) em ácido acético glacial (5 mL), adicionou-se cloreto de estanho (1,18 g, 10,0 mmol). Aqueceu-se a solução resultante a 45°C durante 17 horas e depois arrefeceu-se à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente sob vácuo. Adicionaram-se água (20 mL) e diclorometano (20 mL) ao resíduo e agitou-se durante 30 minutos. Secou-se a camada orgânica (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se num resíduo oleoso. Adicionaram-se 100 mL de

éter dietílico e agitou-se durante 4 horas. O produto éster metílico do ácido 3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-(2-fenilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrílico foi obtido com rendimento de 34,9% (132,0 mg). MS(m/z): 379 (MH)⁺.

Passo 4

Adicionou-se metóxido de sódio (30% em metanol) (782 mg, 4,1 mmol) a uma solução pré-agitada de éster metílico do ácido 3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-(2-fenilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrílico (130 mg, 0,34 mmol e cloridrato de hidroxilamina (242 mg, 3,4 mmol em MeOH (1,5 mL). Agitou-se continuamente a mistura reaccional durante 40 minutos à temperatura ambiente e depois verteu-se para uma solução de gelo-água contendo 1,0 mL de ácido clorídrico concentrado. Extractou-se a mistura com diclorometano. Secou-se a camada orgânica (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se. Separou-se o produto desejado por HPLC preparativa de fase inversa. Após liofilização, obtiveram-se 7,8 mg (6%) de *N*-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-(2-fenilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida na forma de pó. HPLC: 96%; t_R=(LC/PDA: coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5μ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 7,22 min; 92%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,83 (2H, m), 3,00-4,00 (6H, m), 4,33 (2H, t, J=7,1 Hz), 6,55 (1H, d, J=15,8 Hz), 7,19-7,33 (5H, m), 7,62 (1H, d, J=15,8 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,60 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,60 Hz), 7,92 (1H, s), 10,15 (1H, s lg), 10,33 (1H, s lg). MS(m/z):380 [MH]⁺.

Exemplo 2

Preparação de *N*-Hidroxi-3-[1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-2-(2-feniletíl)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida (2)

Preparou-se o composto em título (2) de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 91%; t_R=(LC/PDA: coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5μ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 7,22 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 3,08 (2H, t, J=7,72 Hz), 3,48 (2H, t, 7,72 Hz), 3,63 (3H, s), 3,67 (6H, s), 5,58 (2H, s), 6,59 (2H, s), 7,22-7,31 (7H, m), 7,63 (1H, d, J=15,78 Hz), 7,71 (1H, d, J=8,76 Hz), 7,83 (1H, d, J=8,76 Hz), 7,98 (1H, s), 11,00 (2H, s lg), MS(m/z): 488 [MH]⁺.

Exemplo 3

Preparação de N-Hidroxi-3-[2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (3)

O composto em título (3) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 92%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 7,32 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,87 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,56 (1H, d=15,80 Hz), 7,32-7,50 (8H, m), 7,74(1H, d, J=8,72 Hz), 7,88(1H, d, J=8,72 Hz), 7,94(1H, s), 10,85(1H, s lg). MS (m/z): 431 [MH]⁺.

Exemplo 4

Preparação de N-Hidroxi-3-[2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-1-(3-hidroxipropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (4)

O composto em título (4) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 95%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 6,82 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,96 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,48 (2H, t, J=7,12 Hz), 5,24 (2H, s), 6,56 (1H, d, J=15,76 Hz), 7,32-7,50 (8H, m), 7,65 (1H, d, J=15,76 Hz), 7,74 (1H, d, J=8,60 Hz), 7,91 (1H, d, J=8,60 Hz), 7,95 (1H, s), 10,85 (1H, s lg). MS (m/z): 474 [MH]⁺.

Exemplo 5**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(2-hidroxi-etil)-2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (5)**

O composto em título (5) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 98%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 4,12 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,80 (2H, t, J=5,36 Hz), 3,87 (3H, s), 4,39 (2H, t, J=5,36 Hz), 6,56 (1H, d, J=15,72 Hz), 7,17 (2H, d, J=8,88 Hz), 7,61 (1H, d, J=8,52 Hz), 7,62 (1H, d, J=15,72 Hz), 7,78 (1H, d, J=8,52 Hz), 7,88 (1H, d, J=8,88 Hz), 7,90 (1H, s), 10,77 (1H, s lg). MS (m/z): 354 [MH]⁺.

Exemplo 6**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(2,3-hidroxi-propil)-2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (6)**

O composto em título (6) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 98%, t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,39 min. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,90 (3H, s), 4,01 (1H, m), 4,35 (2H, m), 4,58 (2H, dd, J=2,48 e 14,48 Hz), 6,62 (1H, d, J=15,84 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,92 Hz), 7,68 (1H, d, J=15,84 Hz), 8,01 (4H, m), 10,13 (1H, s lg). MS (m/z): 383 [M]⁺.

Exemplo 7**Preparação de N-Hidroxi-3-[2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-1-(2,3-hidroxi-propil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (7)**

O composto em título (7) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 100%, t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex

Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,06 min. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,04-4,38 (3H, m), 4,05 (3H, s), 4,49 (2H, m), 5,22 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=15,72 Hz), 7,29-7,94 (11H, m), 8,01 (1H, s). MS (m/z): 490 [MH]⁺.

Exemplo 8

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(2,3-hidroxiopropil)-2-(2-piridil)-1H-bezimidazol-5-il]acrilamida (9)

O composto em título (9) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 93,7%, t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,61 min. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,20-3,37 (4H, m), 3,90 (1H, m), 4,90-4,95 (2H, m), 6,54 (1H, d, J=15,52 Hz), 7,98 (1H, s), 8,04 (1H, m), 8,27 (1H, m), 9,73 (1H, d, J=8,0 Hz). MS (m/z): 355 [MH]⁺.

Exemplo 9

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(2-hidroxietil)-2-(4-piridil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (10)

O composto em título (10) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 97,0%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,14 min. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,78 (2H, t, J=5,80 Hz), 4,43 (2H, t, J=5,80 Hz), 6,50 (1H, d, J=15,80 Hz), 7,82 (2H, d, J=8,56 Hz), 7,94 (1H, s), 8,00 (2H, d, J=5,97Hz), 8,81 (2H, d, J=5,97 Hz). MS (m/z): 325 [MH]⁺.

Exemplo 10**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-(4-piridil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (11)**

O composto em título (**11**) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 98,2%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,61 min. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,91 (2H, m), 3,37 (2H, t, J=5,84 Hz), 4,49 (2H, t, J=7,84 Hz), 6,54 (1H, d, J=15,52 Hz), 7,98 (1H, s), 8,06 (2H, d, J=6,26 Hz), 8,90 (2H, d, J=626 Hz). MS (m/z): 339 [MH]⁺.

Exemplo 11**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-piridilmetil)-2-(2-feniletil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (12)**

O composto em título (**12**) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 97,9%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,32 min. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,11 (2H, t, J=8,40 Hz), 5,71 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=15,80Hz), 7,20-7,31 (6H, m), 7,43 (1H, m), 7,40-7,57 (4H, m), 7,94 (1H, s), 8,57 (1H, s). MS (m/z): 399 [MH]⁺.

Exemplo 12**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-(2-piridil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (13)**

O composto em título (**13**) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 98,3%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de

ácido trifluoroacético; UV 254): 3,37 min. RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,98 (2H, m), 3,30 (2H, m), 4,86 (2H, t, $J=7,00$ Hz), 6,51 (1H, d, $J=15,76$ Hz), 7,77 (2H, d, $J=8,56$ Hz), 7,94 (1H, s), 8,05 (1H, m), 8,30 (1H, d, $J=7,92$ Hz), 8,78 (1H, d, $J=4,28$ Hz). MS (m/z): 339 [MH]⁺.

Exemplo 13

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxipropil)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (14)

O composto em título (14) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 97,3%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,63 min. RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,87 (2H, m), 3,18 (2, t, $J=7,40$ Hz), 4,41 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 6,57 (1H, d, $J=7,60$ Hz), 7,15 (5H, m), 7,64 (1, d, $J=17,60$ Hz), 7,89 (1H, d, $J=8,64$ Hz), 7,95 (1H, s). MS (m/z): 366 [MH]⁺.

Exemplo 14

Preparação de N-Hidroxi-3-(2-fenetil-1-(piridin-2-il)metil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (16)

O composto em título (16) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,7%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,11 min. RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,31 (2H, t, $J=7,56$ Hz), 5,81 (2H, s), 6,57 (1H, d, $J=17,60$ Hz), 7,20-7,36 (6H, m), 7,52 (1H, m), 7,64 (1H, d, $J=17,60$ Hz), 7,68 (1H, d, $J=8,48$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=8,48$ Hz), 7,87 (1H, m), 8,44 (1H, d, $J=3,92$ Hz). MS (m/z): 399 [MH]⁺.

Exemplo 15**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (17)**

O composto em título (17) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 100%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,13 min. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 (6H, s), 2,89 (6H, s), 4,30 (2H, s), 6,54 (1H, d, J=15,80 Hz), 7,03 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,22-7,32 (6H, m), 7,65 (1H, d, J=15,80 Hz), 7,91 (1H, s). MS (m/z): 421 [MH]⁺.

Exemplo 16**Preparação de N-Hidroxi-3-[2-Benziloximetil-1-(3-hidroxi-propil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (19)**

O composto em título (19) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 98,6%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 4,50 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,94 (2H, m), 3,43 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,42 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,67 (2H, s), 4,97 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,38 (5H, m), 7,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, s), 10,77 (1H, s lg). MS (m/z): 382 [MH]⁺.

Exemplo 17**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxi-propil)-2-tiofen-3-il-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (20)**

O composto em título (20) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 97,9%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-

65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3.06 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ 1,98 (2H, m), 3,49 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 4,56 (2H, t, *J* = 7,2 Hz), 6,56 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 7,69 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,75 (1H, dd, *J* = 5,1 Hz, 1,2 Hz), 7,89 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,42 (1H, dd, *J* = 2,6 Hz), 10,90 (1H, s lg);. MS (m/z): 344 [MH]⁺.

Exemplo 18

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxipropil)-2-isobutil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (21)

O composto em título (21) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 100%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5μ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,14 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ 1,01 (6H, d, *J* = 6,6 Hz), 1,94 (2H, m), 2,28 (1H; m), 3,04 (2H, d, *J* = 7,4 Hz), 3,47 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 4,46 (2H, t, *J* = 7,1 Hz), 6,56 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 7,73 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,89 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,94 (1H, s). MS (m/z): 318 [MH]⁺.

Exemplo 19

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxipropil)-2-octil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (23)

O composto em título (23) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,0%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5μ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 7,38 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86 (3H, t, *J* = 6,8 Hz), 1,32 (10H, m), 1,83 (2H, m), 1,94 (2H, m), 3,12 (2H, t, *J* = 7,7 Hz), 3,46 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 4,44 (2H, t, *J* = 7,0 Hz), 6,56 (1H, d, *J* = 15,8 Hz),

7,64 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,92 (1H, s). MS (m/z): 374 [MH]⁺.

Exemplo 20

Preparação de N-Hidroxi-[2-ciclo-hexil-1-(3-hidroxi-propil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (24)

O composto em título (24) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 98,0%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 7,38 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-2,03 (12H, m), 3,33 (1H, m), 3,47 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,51 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,93 (1H, s), 10,85 (1H, s lg). MS (m/z): 344 [MH]⁺.

Exemplo 21

Preparação de N-Hidroxi-3-(2-isobutil-1-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (25)

O composto em título (25) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,1%; t_R =(LC/PDA: coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm, 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético, UV 254): 6,51 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,10 (1H, m), 2,70 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,11 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,66 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,14 (2H, m), 7,26 (3H, m), 7,64 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,92 (1H, s); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 22,0, 26,9, 33,3, 34,5, 45,8, 113,0, 114,3, 119,7, 123,7, 126,9, 128,5, 129,0, 132,2, 132,7, 137,2, 137,8, 154,4, 162,5. MS (m/z): 364 [MH]⁺.

Exemplo 22**Preparação de N-Hidroxi-3-(1,2-Difenetil-1H-benzimidazol-5-il)acilamida (26)**

O composto em título **(26)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 98,3%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 7,68 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,99 (4H, m), 3,09 (2H, m), 4,59 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,56 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,07 (2H, m), 7,23 (6H, m), 7,31 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,92 (1H, s); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 27,0, 31,9, 34,5, 45,6, 112,7, 114,7, 119,4, 123,5, 126,5, 126,9, 128,3, 128,5, 129,0, 131,8, 133,0, 137,3, 138,0, 139,5, 154,6, 162,6. MS (m/z): 412 [MH]⁺.

Exemplo 23**Preparação de N-Hidroxi-3-(2-fenetil-1-(2-piridin-3-iletil)-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (27)**

O composto em título **(27)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,9%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,42 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,10 (4H, m), 3,28 (2H, t), 4,63 (2H, t) 6,53 (1H, d), 7,22-7,33 (7H, m), 7,54- 7,74 (4H, m), 8,55 (2H, d), 10,88 (1H, s lg). MS (m/z): 413 [MH]⁺.

Exemplo 24**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-Hidroxiopropil)-2-isobutil-1H-benzimidazol-5-il]propionamida (29) (não abrangida pelo presente ensinamento)**

O composto em título **(29)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,6%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,88 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,06 (2H, m), 2,27 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,05-3,11 (4H, m), 3,57 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,52 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,0 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, MeOD) δ 20,6 (2C), 27,2, 30,4, 30,6, 32,7, 33,5, 41,5, 57,0, 112,0, 112,3, 112,4, 126,3, 129,9, 139,6, 152,3, 169,4. MS (m/z): 320 [MH]⁺.

Exemplo 25**Preparação de N-Hidroxi-3-{1-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)propil]-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il}acrilamida (30)**

O composto em título **(30)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,7%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,8 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,84 (4H, m), 3,14-3,41 (8H, m), 4,29 (2H, t, J = 7,04 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,76 Hz), 7,21-7,33 (5H, m), 7,62 (1H, d, J = 15,76 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,36 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,36 Hz), 7,93 (1H, s). MS (m/z): 433 [MH]⁺.

Exemplo 26**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-morfolin-4-propil)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (31)**

O composto em título **(31)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,7%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 25.4): 2,16 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,12 (2H, m), 3,11 (6H, m), 3,39 (2H, t, J = 7,44 Hz), 4,39 (2H, t, J = 7,01 Hz), 6,56 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,23-7,33 (5H, m), 7,62 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,60 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,60 Hz), 7,95 (1H, s). MS (m/z): 435 [MH]⁺.

Exemplo 27**Preparação de ácido 3-[5-(2-Hidrocarbamoílvil)-2-fenetilbenzimidazol-1-il]propiónico (32)**

O composto em título **(32)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 95,6%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,55 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,74 (2H, t, J = 6,68 Hz), 4,49 (2H, t, J = 6,68 Hz), 3,16 (2H, t, J = 7,44 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,76 Hz), 7,22-7,33 (5H, m), 7,62 (1H, d, J = 15,76 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,56 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,56 Hz), 7,89 (1H, s), 11,00 (1H, s). MS (m/z): 380 [MH]⁺.

Exemplo 28**Preparação de N-Hidroxi-3-(1-Benzil-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (33)**

O composto em título **(33)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de

partida apropriados. HPLC: 99,0%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 7,82 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,08 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,34 (2H, t, J = 7,5 Hz), 5,62 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,14 (2H, m), 7,30 (8H, m), 7,63 (3H, m), 7,92 (1H, s), 10,78 (1H, lg); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 27,8, 32,2, 46,8, 112,1, 115,9, 118,6, 123,0, 126,4, 126,8, 127,9, 128,3, 128,4, 128,9, 131,0, 134,4, 135,7, 138,4, 139,9, 155,3, 162,7. MS (m/z): 398 [MH]⁺.

Exemplo 29

Preparação de N-Hidroxi-3-(1-Benzil-2-isobutil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (34)

O composto em título (34) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 89,2%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 6,07 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,13 (1H, m), 3,02 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,72 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,21 (2H, m), 7,35 (3H, m), 7,66 (3H, m), 7,96 (1H, s); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 22,0, 27,2, 34,0, 47,2, 112,8, 114,9, 119,4, 123,7, 126,8, 128,0, 128,9, 131,9, 133,6, 135,3, 138,0, 155,0, 162,6. MS (m/z): 350 [MH]⁺.

Exemplo 30

Preparação de N-Hidroxi-3-(1-Benzil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (35)

O composto em título (35) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 97,0%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,69 min. ¹H RMN (400 MHz,

CD₃OD) δ 5,68 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,37 (5H, m), 7,66 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,75 (2H, s), 7,94 (1H, s), 9,36 (1H, lg); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 51,7, 114,8, 116,1, 120,6, 126,5, 129,2, 130,2, 130,4, 135,0, 135,3, 140,1, 165,6. MS (m/z): 294 [MH]⁺.

Exemplo 31

Preparação de N-Hidroxi-3-(2-fenetil-1-propil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (36)

O composto em título (36) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 93,9%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 6,05 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,70 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,48 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,21 (2H, t, J = 7,4 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,20 (5H, m), 7,65 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H, s), ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 11,2, 23,6, 28,7, 34,0, 47,7, 114,4, 114,6, 120,5, 126,3, 128,3, 129,5, 130,0, 132,7, 134,0, 135,2, 139,9, 140,1, 155,5, 165,6. MS (m/z): 350 [MH]⁺.

Exemplo 32

Preparação de N-Hidroxi-3-(1-propil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (37)

O composto em título (37) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 95,2%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A. H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,92 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,98 (2H, m), 4,42 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (1H, s), 9,24 (1H, s); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CD) δ 11,1,

23,8, 48,4, 114,3, 116,1, 120,3, 126,4, 133,8, 134,9, 135,0, 140,3, 143,5, 165,7. MS (m/z): 246 [MH]⁺.

Exemplo 33

Preparação de N-Hidroxi-3-(1-Etil-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (38)

O composto em título (38) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,0%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5μ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 5,06 min. ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,26 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,53 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,78 (2H, dd, J = 7,3 Hz), 6,60 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,21-7,31 (5H, m), 7,72 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,83-7,89 (3H, m). MS (m/z): 336 [MH]⁺.

Exemplo 34

Preparação de N-Hidroxi-3-(1-etil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (39)

O composto em título (39) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,0%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5μ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,86 min. ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ 1,64 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,55 (2H, dd, J = 7,3 Hz), 6,61 (1H, d; J = 15,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,86-7,97 (3H, m), 9,38 (1H, s). MS (m/z): 232 [MH]⁺.

Exemplo 35

Preparação de hidroxiamida do ácido 1-(3-Hidroxipropil)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (40)

O composto em título (40) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de

partida apropriados. HPLC: 96,0%. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 1,88 (2H, m), 3,16 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,46 (4H, m), 4,34 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,12-7,21 (5H, m), 7,82 (2H, m), 8,05 (1H, s). MS (m/z): 340 $[\text{MH}]^+$.

Exemplo 36

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(2-piridin-2-iletíl)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (42)

O composto em título (42) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 98,4%; t_{R} =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H_2O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,05 min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,43 (2H, t), 4,84 (2H, t), 6,53 (1H, d), 7,41 (2H, m), 7,64 (2H, m), 7,77-7,95 (4H, m), 8,56 (1H, s), 9,16 (1H, s). MS (m/z): 309 $[\text{MH}]^+$.

Exemplo 37

Preparação de N-Hidroxi-3-(1-Etil-2-metil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (43)

O composto em título (43) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 96,5%; t_{R} =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H_2O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,52 min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (3H, t), 2,85 (3H, s), 4,42 (2H, t), 6,58 (1H,d), 7,31 (1H, m), 7,50 (1H,d), 7,88 (2H, m), 10,31 (1H, s lg), 11,18 (1H, s lg). MS (m/z): 246 $[\text{MH}]^+$.

Exemplo 38

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxipropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (47)

O composto em título (47) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de

partida apropriados. HPLC: >99%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,02 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,12 (2H, m), 3,58 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,57 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,92 (1H, s), 9,22 (1H, s); ¹³C RMN (100 MHz, MeOD) δ 32,7, 45,3, 59,2, 114,3, 116,1, 120,3, 126,4, 135,0, 140,3, 143,8, 165,7. MS (m/z): 262 [MH]⁺.

Exemplo 39

Preparação de N-Hidroxi-3-(1-metil-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (48)

O composto em título (48) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 4,53 min. ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ 3,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,47 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,76 (3H, s), 6,54 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,10-7,26 (5H, m), 7,65 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,75-7,82 (3H, m). MS (m/z): 322 [MH]⁺.

Exemplo 40

Preparação de N-Hidroxi-3-(2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (50)

O composto em título (50) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 4,36 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,16 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,36 (2H, t, J = 7,9 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,17-7,29 (5H, m), 7,58 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,66-7,87 (3H, m). MS (m/z): 308 [MH]⁺.

Exemplo 41**Preparação de N-Hidroxi-3-(1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (51)**

O composto em título (**51**) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O, com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 0,99 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,62 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,85-7,99 (3H, m), 9,32 (1H, s). MS (m/z): 204 [MH]⁺.

Exemplo 42**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-metil-2-(3-fenilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (52)****Passo 1**

A uma solução pré-agitada de *trans*-4-(metilamino)-3-nitrocinaurato de metilo (1,0 g, 4,0 mmol; preparada como descrito no Exemplo 1) em 40 mL de metanol e 10 mL de ácido acético glacial, adicionou-se cloreto de estanho (3,0 g, 16,0 mmol). Aqueceu-se a solução resultante a 55°C durante 24 horas e depois arrefeceu-se à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente e neutralizou-se a mistura com bicarbonato de sódio a pH=8. Extractou-se o produto bruto com diclorometano (20 mL) três vezes. Os extractos orgânicos foram combinados e lavados com água (10 mL) duas vezes e com salmoura (10 mL) uma vez e adicionalmente foram secos sobre Na₂SO₄ durante 1 hora, filtrados e concentrados. O produto *trans*-4-(metilamino)-3-aminocinaurato de metilo foi obtido com rendimento de 82,5% (726 mg). MS(m/z): 207 [MH]⁺.

Passo 2

Misturaram-se ácido 4-fenilbutírico (68 mg, 0,41 mmol), *trans*-4-(metilamino)-3-aminocinaurato de metilo (85 mg, 0,40 mmol) e PyBOP (236 mg, 0,46 mmol) num balão de fundo redondo de 25 mL com 10 mL de diclorometano seco. Agitou-se a

mistura resultante sob atmosfera de azoto durante 5 minutos. Injectou-se DIEA (288 μ L, 1,62 mmol) e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante mais 4 horas. Monitorou-se a progressão da reacção por TLC. Os produtos de acoplamento, éster metílico do ácido 3-{3-amino-4-[metil-(4-fenilbutiril)amino]fenilo}acrílico e éster metílico do ácido 3-[4-metilamino-3-(4-fenilbutirilamino)fenil]acrílico, foram obtidos (110 mg 78%) após purificação utilizando cromatografia em coluna. (Sistema de solventes: Acetato de etilo: hexano=1:1) MS(m/z): 353 [MH]⁺.

Passo 3

Os produtos de acoplamento anteriores (59 mg, 0,17 mmol) foram aquecidos com 5 mL de ácido acético glacial a 70°C durante 4 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, obteve-se o produto puro, éster metílico do ácido 3-[1-metil-2-(3-fenilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrílico, quantitativamente, por remoção do ácido acético glacial sob vácuo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,14 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,14 (2H, t), 3,95 (3H, s), 6,58 (1H, d), 7,16-7,30 (5H, m), 7,65 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,90 (2H, m). MS(m/z): 335 [MH]⁺.

Passo 4

O composto em título (**52**) foi preparado de acordo com os procedimentos para a preparação de ácido hidroxâmico como descrito no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,8%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 5,01 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,14 (2H, m), 2,75 (2H, t), 3,14 (2H, t), 3,95 (3H, s), 6,58 (1H, d), 7,16-7,30 (5H, m), 7,65 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,90 (2H, m), 10,89 (1H, s lg). MS (m/z): 336 [MH]⁺.

Exemplo 43

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(-3-imidazol-1-ilpropil)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (56)

O composto em título (**56**) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de

partida apropriados. HPLC: 98,0%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,50 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,20 (2H, m), 3,19 (2H, m), 3,39 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,28 (4H, t, J = 7,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,17 (5H, m), 7,52 (1H, t, J = 1,5 Hz), 7,58 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,65 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,68 (2H, s), 7,85 (1H, s), 8,84 (1H, s); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 29,3, 30,7, 34,4, 42,4, 47,6, 113,0, 116,2, 119,2, 121,6, 123,1, 125,7, 128,0, 129,6, 129,9, 133,7, 135,1, 136,6, 137,2, 140,7, 140,9, 156,5, 166,0. MS (m/z): 416 [MH]⁺.

Exemplo 44

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(4-dimetilaminobutil)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (57)

O composto em título (57) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 97,0%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,70 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,71 (4H, m), 2,82 (6H, s), 3,05 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,21 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,44 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,27 (2H, t, J = 7,5 Hz), 6,53 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,20 (5H, m), 7,65 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,73 (2H, m), 7,85 (1H, s); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 22,8, 27,3, 29,1, 34,2, 43,5, 45,1, 58,3, 113,5, 115,6, 119,6, 125,9, 128,1, 129,5, 130,0, 134,2, 134,7, 140,4, 140,6, 156,2, 162,7, 165,9. MS (m/z): 407 [MH]⁺.

Exemplo 45

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-Hidroxi-propil)-2-isobutil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (29) (não abrangida pelo presente ensinamento)

Passo 1

Éster metílico do ácido 3-[1-(3-hidroxi-propil)-2-isobutil-1H-benzimidazol-5-il]acrílico (preparado de acordo

com o Exemplo 1, passo 1-3) (126,6 mg, 0,4 mmol) e Pd/C a 10% (40 mg) em 10 mL de MeOH foi hidrogenado utilizando um balão de hidrogênio durante a noite. Após filtração através de uma coluna curta de sílica-gel, evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida para originar éster metílico do ácido 3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-isobutil-1*H*-benzimidazol-5-il]propiónico (127 mg) com rendimento quantitativo: MS m/z (M+H)⁺: 319; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 0,95 (6H, d, *J* = 6,4 Hz), 1,92 (2H, m), 2,19 (1H, m), 2,60 (2H, t, *J* = 8,0 Hz), 2,74 (2H, d, *J* = 7,2 Hz), 2,96 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 3,50 (2H, t, *J* = 4,1 Hz), 3,54 (3H, s), 4,25 (2H, t, *J* = 7,2 Hz), 7,05 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,30-7,40 (2H, m); ¹³C RMN (100 MHz, MeOD) δ 20,9 (2C), 27,3, 30,1, 31,5, 34,6, 35,3, 39,5, 50,1, 57,4, 109,1, 116,4, 122,1, 132,6, 134,2, 141,3, 154,2, 173,2.

Passo 2

O composto em título (**29**) foi preparado de acordo com o método descrito previamente para a preparação de ácido hidroxâmico: MS m/z (M+H)⁺: 320; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,00 (6H, d, *J* = 6,4 Hz), 2,06 (2H, m), 2,27 (1H, m), 2,42 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 3,05-3,11 (4H, m), 3,57 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,52 (2H, t, *J* = 7,2 Hz), 7,45 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,78 (1H, d, *J* = 8,0 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, MeOD) δ 20,6 (2C), 27,2, 30,4, 30,6, 32,7, 33,5, 41,5, 57,0, 112,0, 112,3, 112,4, 126,3, 129,9, 139,6, 152,3, 169,4.

Exemplo 46

Preparação de *N*-Hidroxi-3-[2-(benzilaminometil)-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida (60)

Passo 1

Dissolveu-se éster metílico do ácido 3-[2-(*N*-Fmoc-aminometil)-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrílico (43 mg, 0,176 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 42, passo 1-3 utilizando materiais de partida apropriados) em 10 mL de diclorometano. Tratou-se a solução resultante com 2,0 mL de piperidina. A remoção de todo o solvente e da piperidina sob vácuo originou o éster metílico do ácido 3-(2-aminometil-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrílico. MS(m/z): 246 [MH]⁺.

Passo 2

Dissolveram-se benzaldeído (47 mg, 0,445 mmol), éster metílico do ácido 3-(2-aminometil-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrílico (109 mg, 80%, 0,445 mmol) e ácido acético (27 mg, 0,445 mmol) em 15 mL de diclorometano. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (142 mg, 95%, 0,668 mmol) à solução anterior. A reacção ficou completa após 12 horas e lavou-se a camada orgânica com NaHCO₃ saturado (10 mL) duas vezes, seguidas por lavagem com água (10 mL) duas vezes, com salmoura (10 mL) uma vez e depois secou-se sobre Na₂SO₄. Após filtração, o produto bruto (100 mg, rendimento de 67,6%), éster metílico do ácido 3-[2-(benzilaminometil)-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrílico, foi obtido por remoção do solvente. MS(m/z): 336 [MH]⁺.

Passo 3

O composto em título (**60**) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Passo 4 do Exemplo 1, utilizando éster metílico do ácido 3-[2-(benzilaminometil)-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrílico como material de partida. HPLC: 89,6%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5μ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,68 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,78(3H, s), 4,37 (2H, s), 4,58 (2H, s), 6,48 (1H,d), 7,46 (3H, m), 7,55 (3H, m) 7,64 (2H, t) 7,88 (1H, s), 9,88 (1H, s lg), 10,74 (1H, s lg). MS (m/z): 337 [MH]⁺.

Exemplo 47

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-dimetilaminopropil)-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida (63)

O composto em título (**63**) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 100%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5μ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido

trifluoroacético; UV 254): 3,52 min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,09 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,76 (3H, s), 3,12-3,22 (4H, m), 3,37 (2H, b), 4,50 (2H, b), 6,55 (1H, d, $J=15,76$ Hz), 7,22-7,34 (5H, m), 7,63 (1H, d, $J=15,76$ Hz), 7,66 (1H, d, $J=7,80$ Hz), 7,82 (1H, d, 7,80 Hz), 7,92 (1H, s). MS (m/z): 393 [MH] $^+$.

Exemplo 48

Preparação de N-Hidroxi-3-[2-(benzilaminometil)etil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (64)

O composto em título (64) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 46, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 98,5%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,52 min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 (3H, t) 3,37(2H, m), 3,50 (2H, t), 4,28 (4H, m), 6,48 (1H,d), 7,43-50 (3H, m), 7,55 (3H, m) 7,73-7,83 (2H, t) 7,95 (1H, s), 9,25 (1H, s lg), 10,76 (1H, s lg). MS (m/z): 351 [MH] $^+$.

Exemplo 49

Preparação de N-Hidroxi-3-(2-(benzil-1-metil-3-oxo-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (65) (não abrangida pelo presente ensinamento)

O composto em título (65) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 42, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 4,48 min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,87 (3H, s), 4,59 (2H, s), 6,57 (1H, d, $J =15,9$ Hz), 7,09-7,36 (5H, m), 7,62 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,73-7,95 (3H, m). MS (m/z): 309 [MH] $^+$.

Exemplo 50**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(2-dietilaminoetil)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (66)**

O composto em título **(66)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 100%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,72 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,29 (6H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,26 (8H, m), 3,40 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 4,60 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,50 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,21 (5H, m), 7,62 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,70 (2H, m), 7,85 (1H, s); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 9,0, 29,4, 34,3, 39,9, 48,4, 50,3, 112,7, 116,6, 119,3, 125,8, 128,1, 129,6, 130,0, 133,9, 134,9, 137,6, 140,8, 157,0, 166,0. MS (m/z): 407 [MH]⁺.

Exemplo 51**Preparação de N-Hidroxi-3-[2-fenetil-1-(piperidin-1-iletil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (67)**

O composto em título **(67)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 100%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,90 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,86 (6H, lg s), 3,26 (8H, m), 3,40 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 4,62 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 6,50 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,23 (5H, m), 7,62 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,70 (2H), 7,84 (1H, s); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 22,5, 24,2, 29,4, 34,3, 39,6, 54,4, 54,9, 112,7, 116,6, 119,2, 125,7, 128,1, 129,6, 130,0, 133,8, 134,9, 137,8, 140,8, 157,0, 166,0. MS (m/z): 419 [MH]⁺.

Exemplo 52**Preparação de N-Hidroxi-3-[2-fenetil-1-(2-pirrolidin-1-iletetil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (72)**

O composto em título **(72)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 100%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,71 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,06 (4H, lg), 3,21 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,26 (4H, m), 3,37 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,57 (2H, t, J = 7,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,21 (5H, m), 7,58 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (1H, s); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 24,1, 29,4, 34,3, 41,1, 52,8, 55,7, 112,9, 116,5, 119,2, 125,8, 128,1, 129,6, 130,0, 133,9, 134,9, 137,2, 140,7, 140,8, 157,0, 165,9. MS (m/z): 405 [MH]⁺.

Exemplo 53**Preparação de N-Hidroxi-3-[2-(2-benzilaminoetil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (74)**

O composto em título **(74)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 46, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 98,5%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 3,52 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (3H, t) 3,37 (2H, m), 3,50 (2H, t), 4,28 (4H, m), 6,48 (1H,d), 7,43-50 (3H, m), 7,55 (3H, m) 7,73-7,83 (2H, t) 7,95 (1H, s), 9,25 (1H, s lg), 10,76 (1H, s lg). MS (m/z): 365 [MH]⁺.

Exemplo 54**Preparação de N-Hidroxi-3-[2-fenetil-1-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (82)**

O composto em título (82) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 100%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,18 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,01 (2H), 2,17 (4H), 3,03 (2H), 3,26 (4H), 3,48 (2H), 3,62 (2H), 4,37 (2H), 6,60 (1H), 7,27 (5H), 7,71 (1H), 7,78 (2H), 7,91 (1H). MS (m/z): 419 [MH]⁺.

Exemplo 55**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-(2-piridin-3-iletíl)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (86)**

O composto em título (86) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 42, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 90,4%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,24 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (6H, s), 2,94 (6H, s), 3,32 (2H, m), 3,38 (4H, m), 4,35 (2H, m), 6,52 (1H, d), 7,58-7,86 (5H, m), 8,20 (1H, d), 8,65 (1H, m), 8,77 (1H, s), 9,50 (1H, s). MS (m/z): 422 [MH]⁺.

Exemplo 56**Preparação de Hidroxiamida do Ácido 2-[2-Fenetil-1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-1H-benzimidazol-5-il]ciclopropanocarboxílico (88) (não abrangido pelo presente ensinamento)****Passo 1**

A uma solução de (CH₃)₃S(O)I (132 mg, 0,6 mmol) em DMSO anidro (1 mL) adicionou-se hidreto de sódio (28 mg, 60% em óleo mineral) à temperatura ambiente sob azoto gasoso, depois

adicionou-se uma solução do composto (244 mg, 0,5 mmol), éster metílico do ácido 3-[2-fenetil-1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-1H-benzimidazol-5-il]acrílico (preparado de acordo com o Exemplo 1, passo 1-3), em 4 mL de THF anidro após 10 min. Agitou-se então a mistura resultante à temperatura ambiente durante a noite. Após um tratamento aquoso, obteve-se o resíduo na forma de um óleo (135 mg), que foi depois submetido ao passo seguinte sem mais purificação.

Passo 2

A uma solução do produto bruto anterior em 0,5 mL de MeOH adicionou-se uma solução de reserva pré-preparada de NH₂OH 2,0 M como fizemos anteriormente (2 mL). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 4 h. Após extinção com TFA (0,4 mL), submeteu-se a mistura resultante a purificação por HPLC para produzir 10 mg de composto desejado em título **(88)**. HPLC: 99%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5μ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 6,36 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,21-1,29 (1H, m), 1,45-1,52 (1H, m), 1,75-1,79 (1H, m), 2,48-2,55 (1H, m), 2,99 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,45 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,61 (6H, s), 3,64 (3H, s), 5,42 (2H, s), 6,40 (2H, s), 7,00-7,18 (5H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz). MS (m/z): 502 [MH]⁺.

Exemplo 57

Preparação de N-Hidroxi-3-[2-benzilsulfanil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (89)

Passo 1

Misturaram-se ácido 3-[4-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropilamino)-3-nitrofenil]acrílico (1,93 g, 6,0 mmol, preparado como descrito no Exemplo 1, passo 1), Cloreto de estanho (13,5 g, 60 mmol) e MeOH (50 mL) e aqueceu-se a 45°C durante 20 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Ao resíduo adicionaram-se 100 mL de diclorometano e 100 mL de água. Ajustou-se o pH a 10 com amónia concentrada. Separaram-se as camadas, e extractou-se a fase aquosa com

100 mL de diclorometano. Combinaram-se os extractos orgânicos, secaram-se sobre sódio sulfato, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Ao resíduo resultante adicionaram-se MeOH (100 mL), CS₂ (18 mL) e hidróxido de potássio (3,4 g). Aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C durante 16 horas, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e removeram-se os solventes sob pressão reduzida. Recristalizou-se o produto bruto resultante em MeOH. O produto, ácido 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-tioxo-2,3-di-hidro-1*H*-benzimidazol-5-il]acrílico, foi obtido com rendimento de 75% em dois passos (1,5 g). MS (m/z): 334 [MH]⁺.

Passo 2

Misturaram-se ácido 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-tioxo-2,3-di-hidro-1*H*-benzimidazol-5-il]acrílico (100 mg, 0,3 mmol), brometo de benzilo (360 mg, 3,6 mmol) e carbonato de potássio (0,83 g) com 10 mL de DMF. Agitou-se a mistura resultante durante a noite a 45°C. O produto desejado, éster benzílico do ácido 3-[2-benzilsulfanil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2,3-di-hidro-1*H*-benzimidazol-5-il]acrílico, foi purificado por HPLC preparativa: 150 mg (rendimento, 76,6%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 (6H, s), 2,88 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,30 (2H), 4,11 (2H, s), 4,65 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,72 (2H, d, J=15,96 Hz), 7,26-7,47 (10H, m), 7,68 (2H, s lg), 7,83 (1H, d, J=15,96 Hz), 8,00 (1H, s). MS (m/z): 514 [MH]⁺.

Passo 3

O composto em título (**89**) foi obtido por tratamento do éster benzílico do ácido 3-[2-benzilsulfanil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2,3-di-hidro-1*H*-benzimidazol-5-il]acrílico de acordo com o método previamente descrito para a preparação de ácido hidroxâmico (Passo 4 do Exemplo 1). HPLC: 99%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5µ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,87 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (6H, s), 2,88 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,26 (2H), 4,11 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,48 (2H, d, J=15,79 Hz), 7,26-7,47 (6H, m), 7,58 (1H, d,

J=15,79 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,48 Hz), 7,80 (1H, s). MS (m/z): 439 [MH]⁺.

Exemplo 58

Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-fenilmetanossulfonil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (91)

Passo 1

Misturaram-se 118 mg de éster benzílico do ácido 3-[2-benzilsulfanil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]acrílico (preparado de acordo com o Exemplo 57, passo 1-2), 1,0 mL de peróxido de hidrogénio (30%) e 10 mL de ácido acético, a 0°C num banho de gelo. Sem adição de gelo adicional, agitou-se a mistura reaccional durante a noite. O produto, éster benzílico do ácido 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-fenilmetanossulfonil-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]acrílico, foi obtido quantitativamente. MS (m/z): 530 [MH]⁺.

Passo 2

O composto em título (91) foi obtido por tratamento do éster benzílico do ácido 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-fenilmetanossulfonil-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]acrílico de acordo com o método previamente descrito para a preparação de ácido hidroxâmico (Passo 4 do Exemplo 1). HPLC: 77,1%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5µ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,46 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (6H, s), 2,90 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,12 (2H, s), 3,82 (2H, s), 4,79 (2H, s), 6,56 (1H, d, J= 15,80 Hz), 7,15-7,32 (5H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,87 (1H, d, J= 8,68 Hz), 8,06 (1H, s). MS (m/z): 455 [MH]⁺.

Exemplo 59

Preparação de N-Hidroxi-3-(2-benzil-1-etil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (92)

O composto em título (92) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 42, utilizando materiais de

partida apropriados. HPLC: 97,0%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,60 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,34 (2H, dd, J = 6,8 Hz), 4,56 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,31-7,40 (5H, m), 7,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,85-7,93 (3H, m). MS (m/z): 322 [MH]⁺.

Exemplo 60

Preparação de N-Hidroxi-3-{1-etil-2-[3-(1H-indol-3-il)propil]-1H-benzimidazol-5-il}acrilamida (93)

O composto em título (93) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 42, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 98,5%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,98 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (3H, t), 2,22 (2H, m), 2,87 (2H, t), 3,16 (2H, m), 4,37 (2H, m), 6,53 (1H, d), 6,98 (1H, m) 7,06 (1H, m) 7,19 (1H, s), 7,33 (1H, d), 7,54-7,88 (5H, d), 10,82 (2H, s lg). MS (m/z): 389 [MH]⁺.

Exemplo 61

Preparação de N-Hidroxi-3-{1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-[2-(3-metoxifenil)etil]-1H-benzimidazol-5-il}acrilamida (94)

O composto em título (94) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 42, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,7%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,34 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (6H, s), 2,90 (6H, s), 3,19 (2H, t), 3,34 (4H, s) 3,71 (3H, s) 4,29 (2H, t), 6,52 (1H, d), 6,80 (1H, m) 6,88 (2H, d) 7,22 (1H, m), 7,62 (2H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 9,34 (1H, s), 10,77 (1H, s lg). MS (m/z): 451 [MH]⁺.

Exemplo 62**Preparação de N-Hidroxi-3-[1-etil-2-(3-fenoxipropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida (96)**

O composto em título **(96)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 46, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99,6%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,83 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (3H, t), 2,32 (2H, m), 3,34 (2H, m), 4,12 (2H, m), 4,46 (2H, m), 6,58 (1H, d), 6,73 (2H, d), 6,90 (1H, m), 7,22 (2H, m), 7,65 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,94 (2H, m). MS (m/z): 366 [MH]⁺.

Exemplo 63**Preparação de N-Hidroxi-3-(2-{[2-(4-metoxifenil)acetilamino]metil}-1-metil-H-benzimidazol-5-il)acrilamida (99)**

O composto em título **(99)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 42, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 97,0%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 2,75 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,48 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,71 (2H, m), 6,55 (1H, d), 6,86 (3H, m), 7,18 (3H, m), 7,84-7,92 (2H, m), 10,77 (1H, s). MS (m/z): 395 [MH]⁺.

Exemplo 64**Preparação de hidroxiamida do ácido 2-(1-Metil-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il)ciclopropanocarboxílico (100) (não abrangida pelo presente ensinamento)**

O composto em título **(100)** foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 56, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99%; t_R =(LC/PDA: Coluna Phenomenex

Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 6,36 min ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, com uma gota de d₆-DMSO- d₆) δ 1,25 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,98 (3H, s), 2,63 (1H, m), 3,23 (2H, t, *J* = 8,0 Hz), 3,52 (2H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,08-7,45 (7H, m), 7,57 (1H, s). MS (m/z): 336 [MH]⁺.

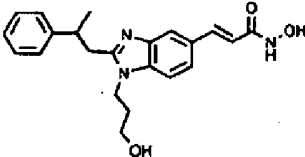
Exemplo 65

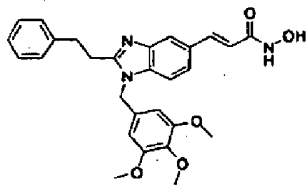
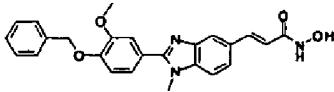
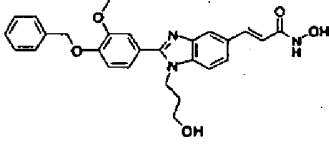
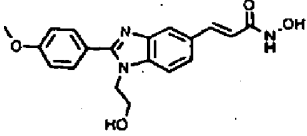
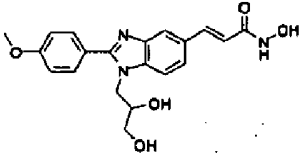
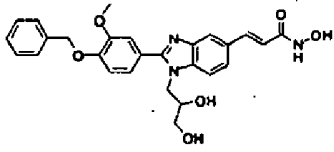
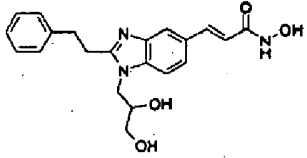
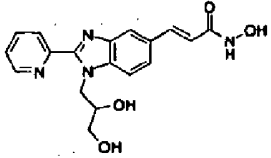
Preparação de N-Hidroxi-3-(1-metil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (49)

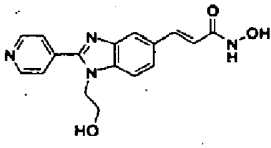
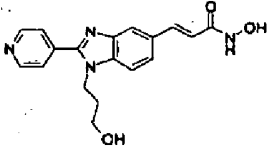
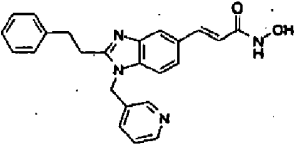
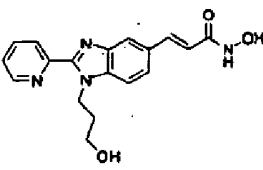
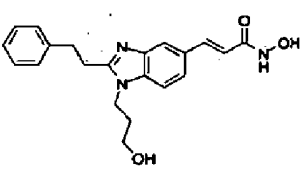
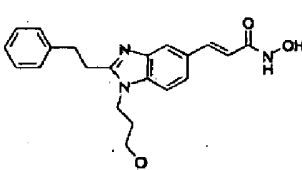
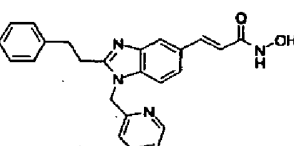
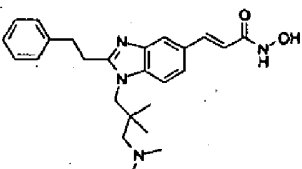
O composto em título (49) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 1, utilizando materiais de partida apropriados. HPLC: 99%; t_R=(LC/PDA: Coluna Phenomenex Luna C18 de 2,0x150mm 5 μ ; 0,8 mL/min, gradiente 5-65% de B ao longo de 15,5 min, Solvente A: H₂O com 0,1% de ácido trifluoroacético; Solvente B: Acetonitrilo com 0,1% de ácido trifluoroacético; UV 254): 1,05 min. ¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ 4,05 (3H, s), 6,52 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 7,77-7,89 (3H, m), 9,19 (1H, s). MS (m/z): 218 [MH]⁺.

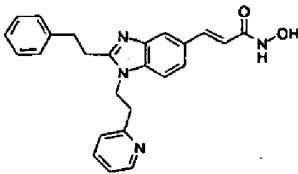
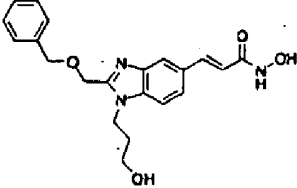
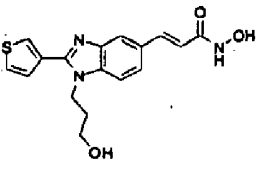
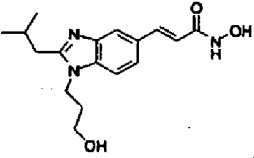
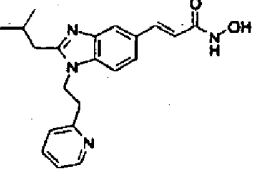
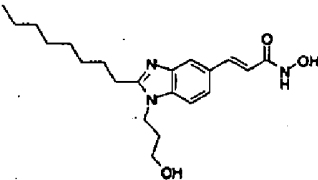
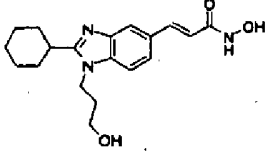
Os compostos que se seguem são alguns exemplos representativos preparados pelos métodos divulgados ou análogos aos divulgados nos Exemplos 1-65 anteriores: Os compostos (29), (45), (58), (59), (65), (88), (98) e (100) não são compostos da invenção.

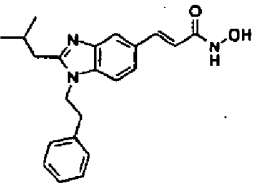
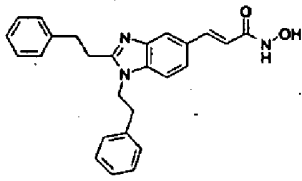
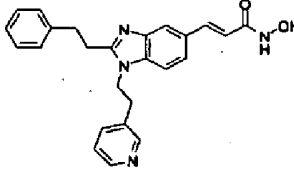
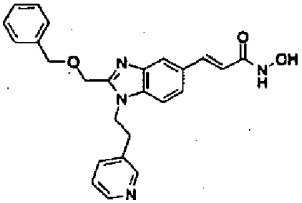
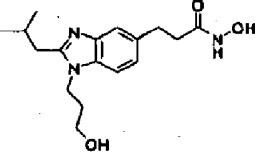
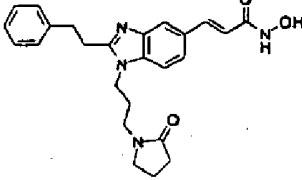
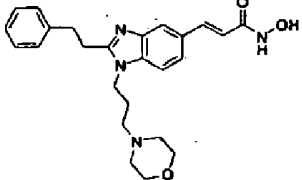
Tabela 1

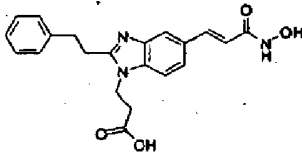
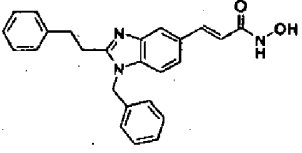
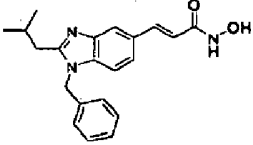
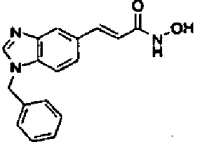
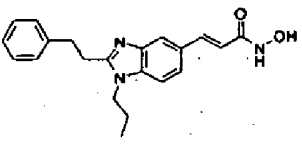
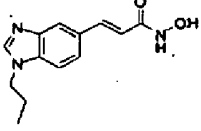
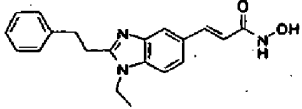
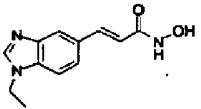
Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
1		380

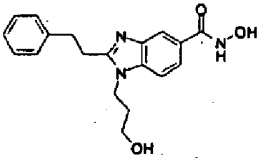
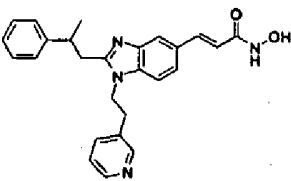
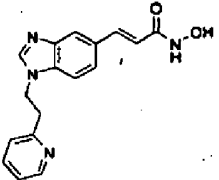
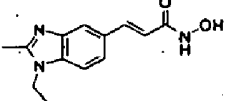
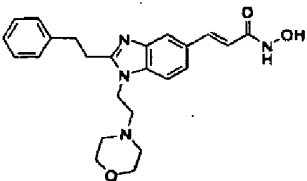
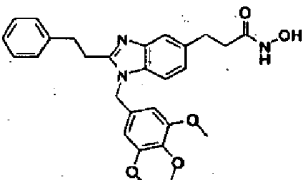
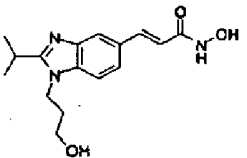
Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
2		488
3		431
4		474
5		354
6		383
7		490
8		382
9		355

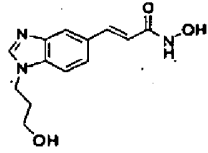
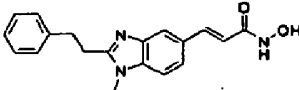
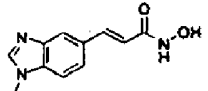
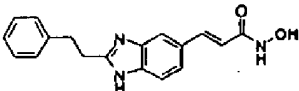
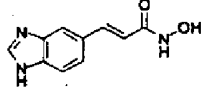
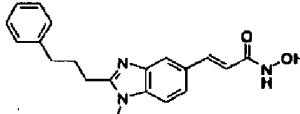
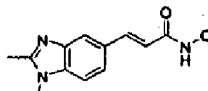
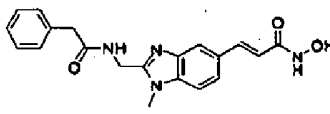
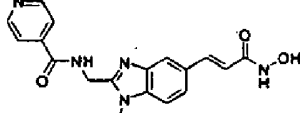
Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
10		325
11		339
12		399
13		339
14		366
15		380
16		399
17		421

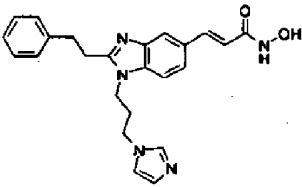
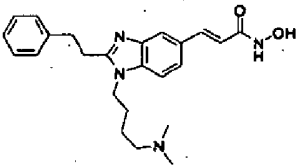
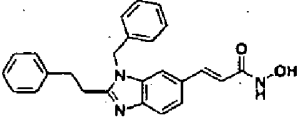
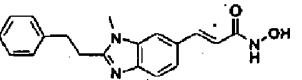
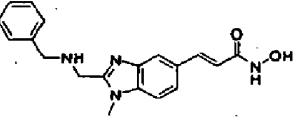
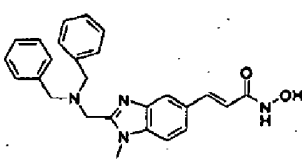
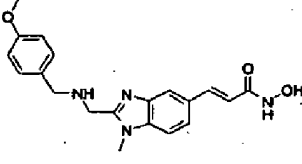
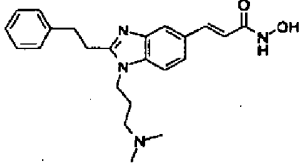
Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
18		413
19		382
20		344
21		318
22		365
23		374
24		344

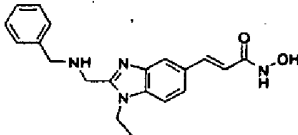
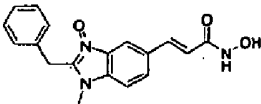
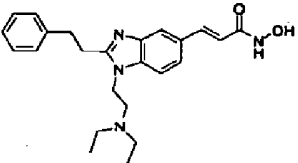
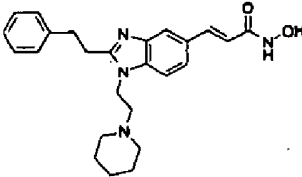
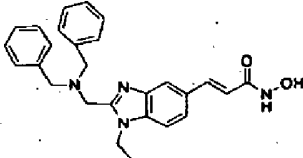
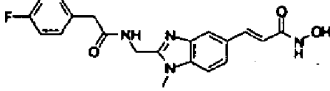
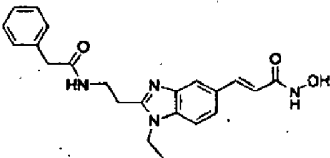
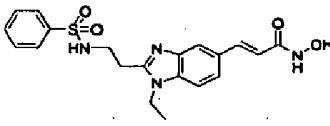
Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
25		364
26		412
27		413
28		429
29		320
30		433
31		435

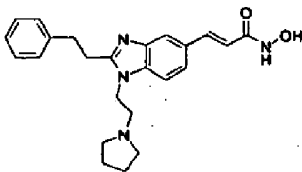
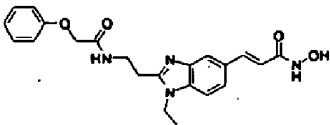
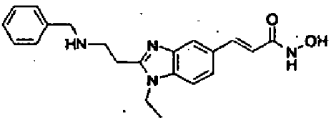
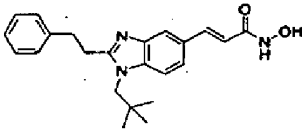
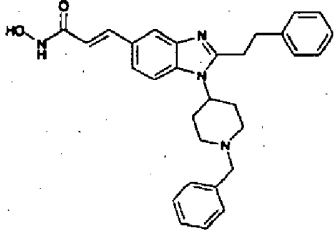
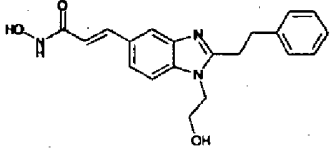
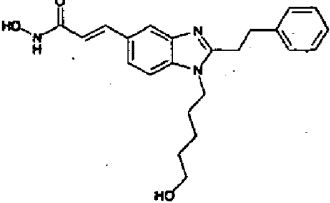
Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
32		380
33		398
34		350
35		294
36		350
37		246
38		336
39		232

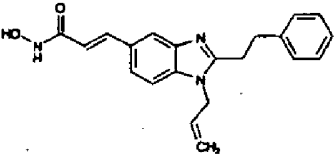
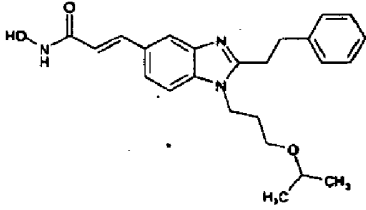
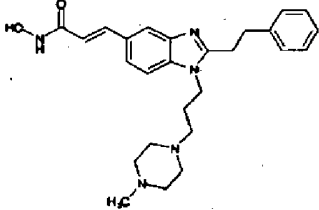
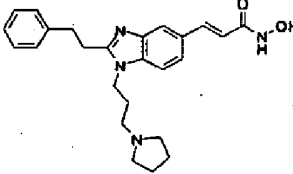
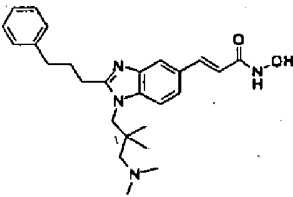
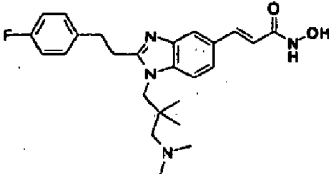
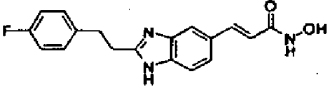
Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
40		340
41		427
42		309
43		246
44		421
45		490
46		304

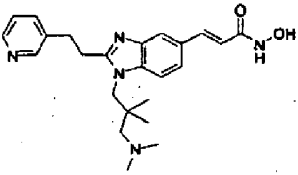
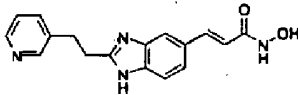
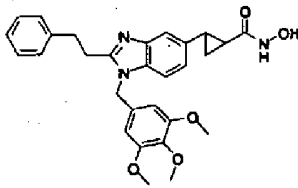
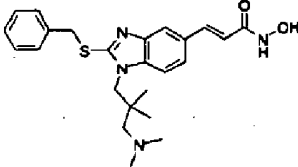
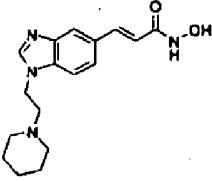
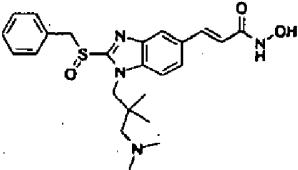
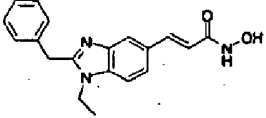
Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
47		262
48		322
49		218
50		308
51		204
52		336
53		232
54		365
55		352

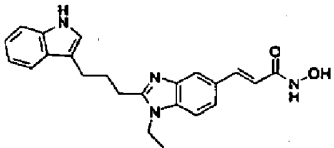
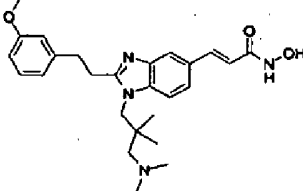
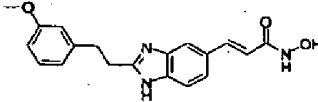
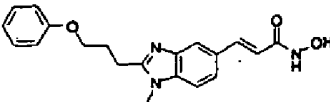
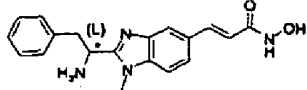
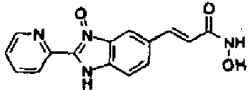
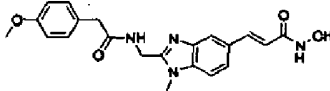
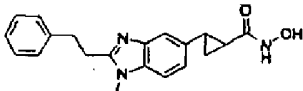
Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
56		416
57		407
58		398
59		322
60		337
61		427
62		367
63		393

Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
64		351
65		309
66		407
67		419
68		441
69		383
70		393
71		415

Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
72		405
73		409
74		365
75		378
76		481
77		352
78		394

Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
79		348
80		408
81		448
82		419
83		435
84		439
85		326

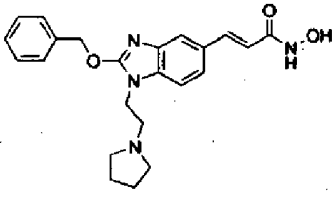
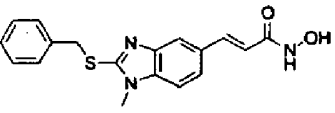
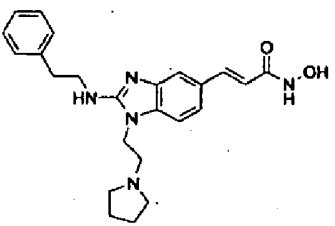
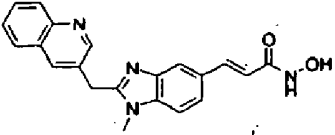
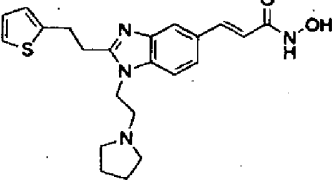
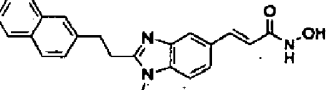
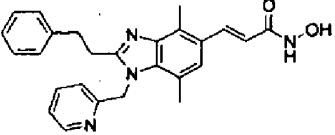
Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
86		422
87		309
88		502
89		439
90		315
91		455
92		322

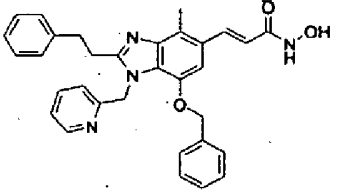
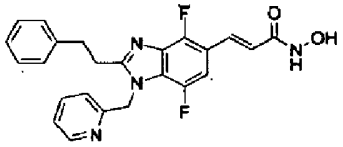
Composto	Estruturas	m/z [MH] ⁺
93		389
94		451
95		338
96		366
97		336
98		297
99		395
100		336

Através de métodos análogos aos divulgados acima, podem ser preparados uma ampla variedade de compostos de Fórmula I, incluindo os da Tabela 2(a):

Tabela 2 (a)

101		N-Hidroxi-3-[1-metil-2-(2-piperidin-1-iletel)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida
102		N-Hidroxi-3-[2-(2-dietilaminoetil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida
103		N-Hidroxi-3-[2-(2-ciclo-hexiletel)-1-(2-piridin-1-iletel)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida
104		N-Hidroxi-N-metil-3-[2-(2-ciclo-hexiletel)-1-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida
105		N-Hidroxi-[2-(2-ciclo-hexiletel)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida
106		N-Hidroxi-[2-(2-ciclopentiletel)-1-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida
107		N-Hidroxi-3-[1-metil-2-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida
108		(L)-N-Hidroxi-3-[2-(1-benzilamino-2-feniletel)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida

109		N-Hidroxi-3-[2-benziloxi-1-(2-pirrolidin-1-etil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida
110		N-Hidroxi-3-(2-benzilsulfanil-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida
111		N-Hidroxi-3-[2-fenetilamino-1-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida
112		N-Hidroxi-3-(1-metil-2-quinolin-3-ilmetil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida
113		N-Hidroxi-3-[1-(2-pirrolidin-1-iletel)-2-(2-tiofen-2-iletel)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida
114		N-Hidroxi-3-[1-metil-2-(2-naftalen-2-iletel)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida
115		N-Hidroxi-3-(4,7-Dimetil-2-fenetil-1-piridin-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida

116		N-Hidroxi-3-(7-benziloxi-4-metil-2-fenetil-1-piridin-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida
117		N-Hidroxi-3-(4,7-difluoro-2-fenetil-1-piridin-2-ilmetil-1H-bezimidazol-5-il)acrilamida

Através de métodos análogos aos divulgados acima e fazendo variar os materiais de partida utilizados na síntese, podem ser preparados uma ampla variedade de compostos de Fórmula I, incluindo os da Tabela 2(b):

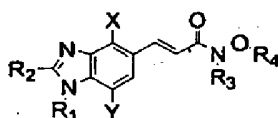
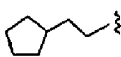
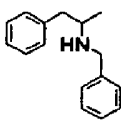
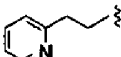
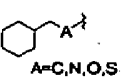
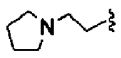
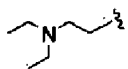
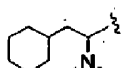
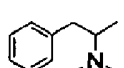
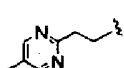
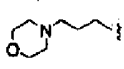
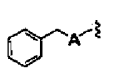

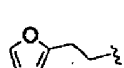
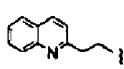
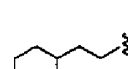
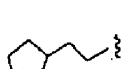
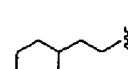
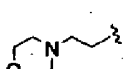
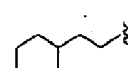
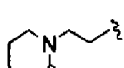
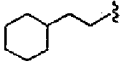

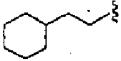
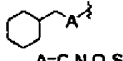
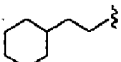
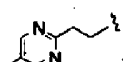
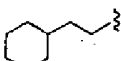
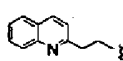
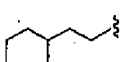
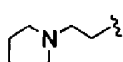
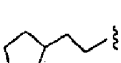
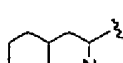
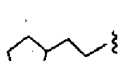
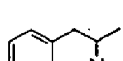
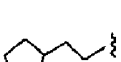
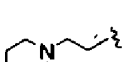


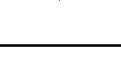
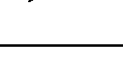
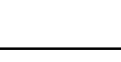
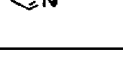
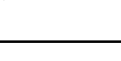
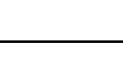


Tabela 2(b)

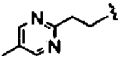
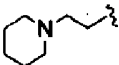
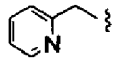
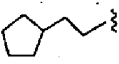
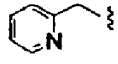
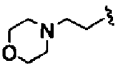
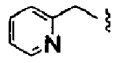
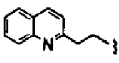
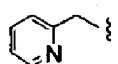
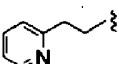
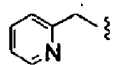
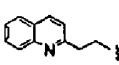
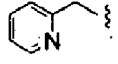
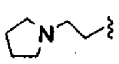
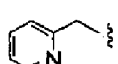
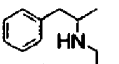
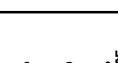
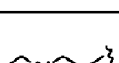
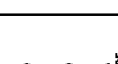
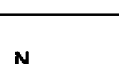
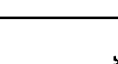
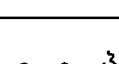
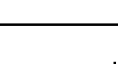
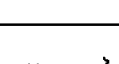
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
118	H		H	H	H	CH ₃
119	H		CH ₃	H	F	OCH ₃
120	H		H	CH ₃	Cl	CH ₃
121	H	 A=C,N,O,S	CH ₃	CH ₃	Br	H
122	H		H	H	CH ₃	F

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
123	H		CH ₃	H	OCH ₃	Cl
124	Propilo		H	CH ₃	CF ₃	Br
125	Propilo		CH ₃	CH ₃	CN	CH ₃
126	Propilo		H	H	OCF ₃	OCH ₃
127	Propilo		CH ₃	H	NO ₂	CF ₃
128	Propilo	 A=C,N,O,S	H	CH ₃	CH ₃	CN
129	Propilo		CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCF ₃
130	Propilo		H	H	F	NO ₂
131	Propilo		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
132			H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
133			CH ₃	CH ₃	F	H
134			H	H	CH ₃	F

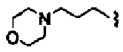
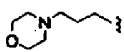
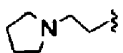

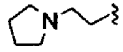
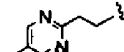

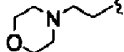
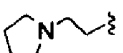
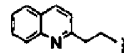
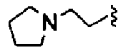
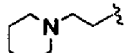

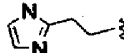
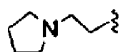
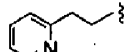
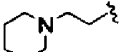
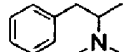
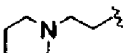
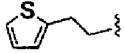
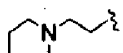
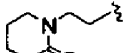


	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
135			CH ₃	H	OCH ₃	Cl
136		 A=C,N,O,S	H	CH ₃	F	Br
137			CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
138			H	H	CH ₃	OCH ₃
139			CH ₃	H	OCH ₃	CF ₃
140			H	CH ₃	F	CN
141			CH ₃	CH ₃	F	OCF ₃
142			H	H	Cl	NO ₂
143			CH ₃	H	Br	F
144			H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
145			CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
146			H	H	CF ₃	CH ₃

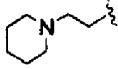
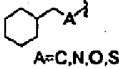
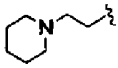
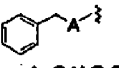
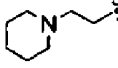
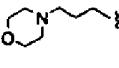
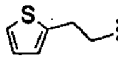
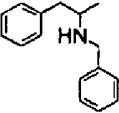
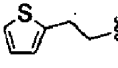
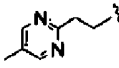
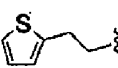
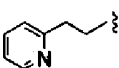

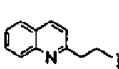

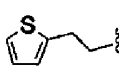
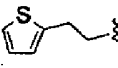
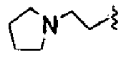
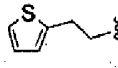
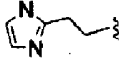
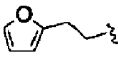
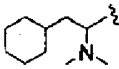

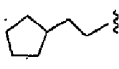
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
147		 A=C,N,O,S	CH ₃	H	CN	H
148	HO-		H	CH ₃	OCF ₃	F
149	HO-		CH ₃	CH ₃	NO ₂	Cl
150	HO-		H	H	CH ₃	Br
151	HO-		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
152	HO-		H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
153	HO-		CH ₃	CH ₃	F	CF ₃
154	HO-		H	H	CH ₃	CN
155	HO-		CH ₃	H	OCH ₃	OCF ₃
156	-O-		H	CH ₃	CH ₃	NO ₂
157	-O-		CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
158	-O-		H	H	F	F

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
159			CH ₃	H	H	CH ₃
160			H	CH ₃	F	OCH ₃
161			CH ₂	CH ₃	Cl	CH ₃
162			H	H	Br	H
163			CH ₃	H	CH ₃	F
164			H	CH ₃	OCH ₃	Cl
165			CH ₂	CH ₃	CF ₃	Br
166			H	H	CN	CH ₃
167			CH ₃	H	OCF ₃	OCH ₃
168			H	CH ₃	NO ₂	CF ₃
169			CH ₃	CH ₃	CH ₃	CN
170			H	H	OCH ₃	OCF ₃

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
171			CH ₃	H	F	NO ₂
172			H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
173			CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
174			H	H	H	F
175			CH ₃	H	F	Cl
176			H	CH ₃	Cl	Br
177			CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃
178			H	H	CH ₃	OCH ₃
179			CH ₃	H	OCH ₃	CF ₃
180			H	CH ₃	CF ₃	CN
181			CH ₃	CH ₃	CN	OCF ₃
182			H	H	OCF ₃	NO ₂

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
183			CH ₃	H	NO ₂	F
184			H	CH ₂	CH ₃	CH ₃
185			CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
186			H	H	F	H
187			CH ₃	H	CH ₃	F
188			H	CH ₃	OCH ₃	Cl
189			CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br
190			H	H	OCH ₃	CH ₃
191			CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃
192			H	CH ₂	CH ₃	CF ₃
193			CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CN
194			H	H	F	OCF ₃

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
195			CH ₃	H	H	NO ₂
196			H	CH ₃	F	CH ₃
197			CH ₃	CH ₃	Cl	OCH ₃
198			H	H	Br	F
199			CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
200			H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
201			CH ₃	CH ₃	CF ₃	CH ₃
202			H	H	CN	F
203			CH ₃	H	OCF ₃	CH ₃
204			H	CH ₃	NO ₂	OCH ₃
205			CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
206			H	H	OCH ₃	H

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
207		 A=C,N,O,S	CH ₃	H	CH ₃	F
208		 A=C,N,O,S	H	CH ₃	OCH ₃	Cl
209			CH ₃	CH ₃	F	Br
210			H	H	CH ₃	CH ₃
211			CH ₃	H	H	OCH ₃
212			H	CH ₂	F	CF ₃
213			CH ₃	CH ₃	Cl	CN
214			H	H	Br	OCF ₃
215			CH ₂	H	CH ₃	NO ₂
216			H	H	OCH ₃	CH ₃
217			CH ₃	H	CF ₃	F
218			H	CH ₃	CN	CH ₃

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
219			CH ₃	CH ₃	OCF ₃	OCH ₃
220			H	H	NO ₂	CH ₃
221			CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃
222			H	CH ₃	H	H
223			CH ₃	CH ₃	F	F
224			H	H	Cl	Cl
225			CH ₃	H	Br	Br
226			H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
227			CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
228			H	H	CF ₃	CF ₃
229			CH ₃	H	CN	CN
230			H	CH ₃	OCF ₃	OCF ₃

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Y
231			CH ₃	CH ₃	NO ₂	NO ₂
232			H	H	CH ₃	CH ₂
233			CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃
234			H	CH ₃	F	F
235			CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
236			H	H	OCH ₃	OCH ₃
237			CH ₃	H	CH ₃	F
238			H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
239			CH ₃	CH ₃	F	OCH ₃

TESTE BIOLÓGICO E ENSAIOS ENZIMÁTICOS

Expressão e purificação de proteína GST-HDAC1 recombinante

Preparou-se uma biblioteca de ADNc humano utilizando células SW620 de cultura. A amplificação da região de codificação de HDAC1 e HDAC8 humanas a partir desta biblioteca de ADNc foi clonada separadamente no vector de expressão de

baculovírus pDEST20 e no vector pFASTBAC respectivamente (GATEWAY Cloning Technology, Invitrogen Pte Ltd). As construções pDEST20-HDAC1 e pFASTBAC-HTGST-HDAC8 foram confirmadas por sequenciação do ADN. O baculovírus recombinante foi preparado utilizando o método Bac-To-Bac seguindo as instruções do fabricante (Invitrogen Pte Ltd). O título de baculovírus foi determinado por ensaio de formação de placas fágicas como sendo de cerca de 10^8 PFU/ml.

A expressão de GST-HDAC1 ou HTGST-HDAC8 foi realizada por infecção de células SF9 (Invitrogen Pte Ltd) com baculovírus pDEST20-HDAC1 ou pFASTBAC-GST-HDAC8 a MOI=1 durante 48 h. Incubou-se o lisado celular solúvel com contas de Sepharose 4B (Amersham) pré-equilibradas em Glutathione, a 4°C durante 2 h. Lavaram-se as contas com tampão PBS 3 vezes. Eluiu-se a proteína GST-HDAC1 ou proteína GST-HDAC8 por eluição com tampão contendo Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150mM, Triton X-100 a 1% e Glutathione reduzida 10mM ou 20mM. Dialisou-se a proteína GST-HDAC1 purificada ou proteína GST-HDAC8 purificada com tampão de armazenagem HDAC contendo Tris 10mM, pH 7,5, NaCl 100mM e MgCl₂ 3mM. Adicionou-se Glicerol a 20% à proteína GST-HDAC1 purificada ou GST-HDAC8 purificada antes da armazenagem a -80°C.

Ensaio in vitro de HDAC para determinação de valores de IC50

O ensaio foi realizado no formato de 96 poços e foi aplicado o ensaio de actividade de HDAC à base de fluorescência BIOMOL. A mistura reaccional composta de tampão de ensaio, contendo Tris 25 mM, pH 7,5, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM, BSA 1 mg/ml, compostos testados, enzima HDAC8 500 nM ou enzima HDAC1 600 nM, substrato péptido p53 *Flur de lys* para enzima HDAC8 200 µM ou substrato genérico *Flur de lys* para enzima HDAC1 500 µM e subsequentemente incubou-se à temperatura ambiente durante 2 h. Adicionou-se o revelador *Flur de lys* e incubou-se a mistura reaccional durante 10 min. Resumidamente, a desacetilação do substrato sensibiliza-o ao revelador, que depois gera um fluoróforo (símbolo). O fluoróforo é excitado com luz de 360 nm e a luz emitida (460 nm) é detectada num leitor de placas fluorométrico (sistema de detecção de microplacas Tecan Ultra, Tecan Grupo Ltd.).

Utilizou-se o *software* analítico Prism 3.0 para gerar a IC₅₀ a partir de uma série de dados. Os resultados da inibição de enzima HDAC de compostos representativos estão mostrados na Tabela 3.

Tabela 3

Composto	Actividade da Enzima HDAC1 IC ₅₀ (µM)	Actividade da Enzima HDAC8 IC ₅₀ (µM)
1	0,051	0,119
2	0,026	0,355
3	1,37	1,71
4	1,34	0,790
5	4,32	0,401
6	1,38	0,262
7	1,52	0,336
8	0,286	0,454
9	1,34	0,344
10	2,66	0,883
11	0,846	0,161
12	0,131	0,202
13	0,385	0,141
14	0,171	0,251
15	0,206	0,313
16	0,194	0,366
17	0,024	0,353
18	0,438	0,290
19	0,165	0,145
20	1,91	0,537
21	0,064	0,238
22	1,326	0,234
23	0,529	0,402
24	3,24	0,203
25	1,32	0,601

Composto	Actividade da Enzima HDAC1 IC ₅₀ (µM)	Actividade da Enzima HDAC8 IC ₅₀ (µM)
26	0,876	1,005
27	0,092	0,329
28	0,206	0,300
29	49,06	33,96
30	0,195	0,724
31	0,246	1,09
32	2,21	1,89
33	0,449	1,45
34	1,46	0,846
35	0,371	0,412
36	0,227	
37	0,897	
38	0,218	0,148
39	1,22	0,201
40	3,30	0,441
41	0,195	0,159
42	0,479	0,237
43	0,947	0,192
44	0,268	0,345
45	0,167	
46	1,67	
47	1,09	
48	0,356	0,291
49	1,40	
50	0,173	
51	0,896	
52	0,160	
53	1,85	
54	0,100	
55	0,137	

Composto	Actividade da Enzima HDAC1 IC ₅₀ (µM)	Actividade da Enzima HDAC8 IC ₅₀ (µM)
56	0,158	
57	0,153	
58	1,14	
59	0,382	
60	0,116	
61	0,196	
62	0,234	
63	0,162	
64	0,230	
65	0,062	
66	0,072	0,255
67	0,039	0,254
68	0,294	
69	0,146	
70	0,923	
71	0,167	
72	0,052	
73	0,560	
74	0,371	
75	0,290	
76	1,03	
77	0,570	
78	>100	
79	1,26	
80	1,69	
81	1,60	
82	0,304	
83	0,071	
84	0,054	
85	0,131	

Composto	Actividade da Enzima HDAC1 IC ₅₀ (µM)	Actividade da Enzima HDAC8 IC ₅₀ (µM)
86	0,400	
87	0,517	
88	0,297	
89	0,116	
90	0,166	
91	0,030	
92	0,168	
93	0,065	
94	0,052	
95	0,061	
96	0,125	

Ensaio de proliferação à base de células para determinação de valores de GI₅₀

As linhas celulares de cancro do cólon humano (Colo205 e HCT116), as linhas celulares de cancro da mama humano (MDA-MB435 e MDA-MB231) e a linha celular de cancro do pulmão humano (A549) foram obtidas da ATCC. As células Colo205 foram cultivadas em RPMI 1640 contendo L-Glutamina 2 mM, FBS a 5%, Piruvato de Na 1,0 mM. As A549 e as MDA-MB231 foram cultivadas em RPMI 1640 contendo L-glutamina 2 mM, FBS a 5%. As células MDA-MB435 foram cultivadas em DMEM contendo L-Glutamina 2 mM, FBS a 5%. As células HCT116 foram cultivadas em IMEM contendo L-Glutamina 2 mM, FBS a 5%. As células A549 e Colo205 foram semeadas em placas de 96 poços a 2000 e 5000 células por poço respectivamente. As células MDA-MB435, HCT116, MDA-MB231 foram semeadas em placas de 96 poços a 6000 células por poço. As placas foram incubadas a 37°C, CO₂ a 5%, durante 24 h. As células foram tratadas com compostos em várias concentrações durante 96 h. O crescimento celular foi depois monitorado utilizando o ensaio de proliferação celular CyQUANT (Invitrogen Pte Ltd). Desenharam-se curvas de resposta à dose para determinar os valores de GI₅₀ para os compostos utilizando XL-fist.

Os resultados de actividade celular de compostos representativos estão mostrados na Tabela 4. A Tabela 5 resume as actividades antiproliferativas de compostos seleccionados incluindo os seus diferentes sais para linhas celulares de cancro adicionais. Estes resultados indicam que os compostos da presente invenção são altamente activos na inibição de crescimento de células tumorais.

Tabela 4

Composto	GI50 (Colo205, μM)	GI50 (MDA-MB435, μM)
1	0,52	1,64
2	0,43	0,32
4	29,87	25,70
5	> 100	
6	> 100	
7	>100	
8	41,36	58,42
9	>100	>100
11	>100	>100
12	0,38	1,07
13	12,32	14,05
14	3,07	5,99
15	1,99	4,07
16	0,94	0,98
17	0,06	0,56
18	4,69	6,16
19	4,10	3,97
20	30,86	37,22
21	25,91	30,26
22	13,47	13,35
23	3,65	3,72
24	30,70	35,02
25	8,10	6,82

Composto	GI50 (Colo205, μM)	GI50 (MDA-MB435, μM)
26	8,79	6,67
27	2,23	3,44
28	2,53	5,15
30	11,44	19,85
31	1,87	4,06
33	1,54	3,38
35	1,89	6,76
36	2,29	2,17
37	7,82	7,90
38	1,47	1,53
39	11,68	12,05
40	25,62	30,97
41	1,65	1,91
42	14,41	15,75
43	9,18	8,62
44	2,82	3,65
45	2,41	1,90
48	1,45	1,78
50	4,29	5,19
52	2,04	3,58
54	4,47	5,92
55	>100	>100
56	>100	>100
57	1,11	1,39
59	2,72	3,69
60	2,47	3,60
61	2,69	3,05
62	11,65	19,80
63	2,00	
64	1,70	

Composto	GI50 (Colo205, μM)	GI50 (MDA-MB435, μM)
65	36,89	
66	0,22	
67	0,08	
68	0,73	
69	7,16	
70	2,90	
71	7,09	
72	0,18	
73	6,67	
74	2,07	
75	2,88	
82	0,72	
83	0,25	
84	0,17	
85	1,65	
86	13,13	
87	47,71	
88	1,26	
89	0,12	

Tabela 5

Actividade	Composto 2		Composto 17				Composto 67	
	Base livre	Sal de CF ₃ COOH	Base livre	Sal de HCl	Sal de ácido metanos-sulfónico	Sal de CF ₃ COOH	Base livre	Sal de CF ₃ COOH
IC ₅₀ (HDAC1, μ M)	0,043	0,049	0,029	0,044	0,051	0,024	0,037	0,039
IC ₅₀ (HDAC3, μ M)	0,064		0,029				0,056	
IC ₅₀ (HDAC8, μ M)	0,267		0,353				0,254	
GI ₅₀ (Colo205, μ M)	0,4	0,4	0,06	0,06	0,04	0,11	0,09	0,09
GI ₅₀ (HCT116, μ M)	0,4		0,3				0,06	
GI ₅₀ (MDA-MB435, μ M)	0,3		0,6				0,19	
GI ₅₀ (MDA-MB231, μ M)	0,5		0,7				0,06	
GI ₅₀ (A549, μ M)	0,3		0,2				0,08	

Ensaio de acetilação de Histona H3

Uma característica distintiva de inibição da histona-desacetilase (HDAC) é o aumento no nível de acetilação de histonas. A acetilação de histonas, incluindo H3, H4 e H2A pode ser detectada por *immuno-blotting* (*Western-blot*). Células Colo205, aproximadamente $1,5 \times 10^6$ células/placa de 10 cm, foram semeadas no meio previamente descrito, cultivadas durante 24 h e subsequentemente tratadas com agentes inibidores de HDAC numa concentração final de 0,1, 1, 5 e 10 μ M. Após 24 h, colheram-se as células e lisaram-se de acordo com as instruções do *kit* de lise de células de mamífero da Sigma. A concentração de proteína foi quantificada utilizando o método BCA (Sigma Pte Ltd). Separou-se o lisado de proteína utilizando gel SDS-PAGE bis-tris a 4-12% (Invitrogen Pte Ltd) e transferiu-se para membrana PVDF (BioRad Pte Ltd). Sondou-se a membrana separadamente utilizando um anticorpo primário específico para H3 acetilada, H4 acetilada ou H2A acetilada (Upstate Pte Ltd). Utilizou-se o anticorpo de detecção, anticorpo de cabra anti-coelho conjugado com HRP, de acordo com as instruções do fabricante (Pierce Pte Ltd). Após remoção do anticorpo de detecção da membrana, adicionou-se à membrana um substrato quimioluminescente melhorado para detecção da HRP (Pierce Pte Ltd). Após remoção do substrato, expôs-se a membrana a um

filme de raios-X (Kodak) durante 1 s - 20 min. O filme de raios-X foi revelado utilizando o processador de filmes de raios-X. A densidade de cada banda observada no filme revelado pode ser analisada utilizando o *software* Bioimaging da UVP (UVP, Inc., Upland, CA). Os valores foram então normalizados contra a densidade de actina nas amostras correspondentes para obter a expressão da proteína.

Os resultados do ensaio *immuno-blotting* utilizando anticorpos para histona-desacetilase H3, H4 e H2A estão mostrados na Tabela 6.

Tabela 6

Composto	Actividades de acetilação da Histona		
	Histona-3	Histona-4	Histona-2A
1	Activa	Activa	Activa
2	Activa	Activa	Activa
12	Activa	Activa	
17	Activa	Activa	Activa
67	Activa	Activa	Activa

Estes resultados demonstram que os compostos da presente invenção inibem histona-desacetilases, desse modo resultando na acumulação de histonas acetiladas.

Ensaio de acetilação de Histona H3 - abordagem ELISA

Pode aplicar-se um Ensaio Imunossorvente com Enzima Ligada (ELISA) para detectar e quantificar a histona 3 acetilada (AcH3) no lisado de proteína obtido a partir de linhas celulares de cancro tratadas com os inibidores de HDAC.

O ensaio ELISA foi desenvolvido para detectar o nível de AcH3 a partir da linha celular de cancro do cólon Colo205 tratada com compostos inibidores de HDAC 10 μ M. Os lisados de proteína de Colo205 não tratadas e tratadas foram obtidos como previamente descrito. A concentração de proteína das células lisadas foi determinada utilizando o método BCA (Sigma-Aldrich Pte Ltd). Diferentes combinações de anticorpos (veja-se a

Tabela 7) que podem ser utilizadas como anticorpo primário (anticorpo de captura) ou anticorpo secundário, foram investigadas de modo a determinar os anticorpos adequados assim como para otimizar as concentrações de anticorpo e as condições de ensaio. Verificou-se que a combinação de anticorpo monoclonal de ratinho contra H3 e de anticorpo policlonal de coelho contra Ach3 (Lys9/14) produziu a melhor ligação aos antigénios, péptidos ou lisados de proteínas da linha celular de cancro do cólon Colo205 tratada com os inibidores de HDAC. Não se observou qualquer ruído de fundo. O anticorpo de detecção utilizado neste ELISA foi o de burro anti-coelho conjugado com peroxidase.

Para determinar a EC_{50} onde a histona 3 acetilada foi induzida em 50%, células Colo205 foram cultivadas numa placa de 96 poços a $1,5 \times 10^5$ células/poço durante 24 h. As células Colo205 foram subsequentemente tratadas com inibidores de HDAC em diferentes doses (em duplicados, 9 doses de tratamento, diluições de 4 vezes a partir de 100 μ M). Após tratamento durante 24 h, as células foram lisadas e a concentração de proteína foi determinada.

A placa de ELISA (placa Immulon 2HB, Biolaboratories Pte Ltd) foi revestida com 4 μ g/ml de anticorpo monoclonal de ratinho contra H3 a 4°C durante a noite. Depois de removido o anticorpo monoclonal de ratinho contra H3, a placa foi lavada com tampão PBS contendo Tween-20 a 0,05% e bloqueada com a solução Superblock (Pierce Pte Ltd) a 37°C, 1 h. Removeu-se a solução Superblock e lavou-se a placa com o tampão PBS contendo Tween a 0,05%. Aplicaram-se péptido Ach3, péptido H3 e lisados de proteína de Colo205 tratadas com os inibidores de HDAC. A reacção de captura entre o anticorpo primário e o antigénio, que é a histona 3 nas amostras, foi realizada a 37°C durante 1 h. Depois de remoção das amostras, a placa foi lavada com tampão PBS contendo Tween a 0,05%. O anticorpo secundário, 0,5 μ g/ml de anticorpo policlonal de coelho contra Ach3 (Lys9/14), foi aplicado para detectar a acetilação de H3 nas amostras a 37°C durante 1 h. Após remoção dos anticorpos secundários, lavou-se a placa com tampão PBS contendo Tween a 0,05%. O anticorpo de detecção foi aplicado para detectar o anticorpo secundário que capturou Ach3 nas amostras a 37°C durante 30 min. O substrato, Turbo TMB 1-passo (Pierce Pte

Ltd) foi aplicado durante 30 min até a cor se desenvolver. Parou-se a reacção utilizando H_2SO_4 1 M. Mediu-se a absorvância a 450 nm utilizando o leitor Spectromax (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA).

A curva padrão foi desenhada e a concentração de Ach3 [(Lys9/14), $\mu\text{g/ml}$] na amostra foi determinada utilizando o software Softmax em Spectromax. A quantidade de Ach3 na amostra foi calculada com base na seguinte fórmula;

$$\text{pg de Ach3(Lys9/14)/}\mu\text{g de total de proteína total} = \frac{(\mu\text{g de Ach3(Lys9/14) no ensaio}) \cdot 10^6}{\mu\text{g de proteína no ensaio}}$$

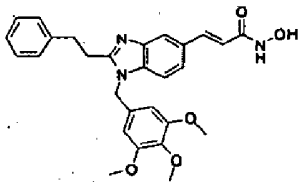
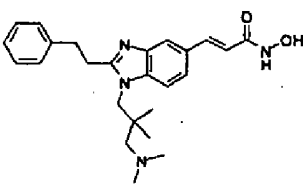
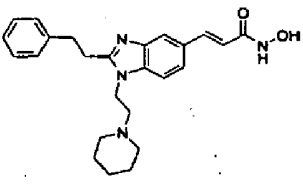
As curvas de resposta à dose foram desenhadas para determinar valores de EC_{50} para os compostos utilizando XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA). [Tabela 8]

Tabela 7: Anticorpos utilizados no teste de reactividade entre espécies e nos estudos de combinação de anticorpos

Anticorpos utilizados como anticorpo primário ou secundário	Anticorpo de detecção conjugado com HRP (peroxidase de rábano)
Anticorpo policlonal de Coelho contra Ach3 (Lys9/14; Upstate Pte Ltd),	Burro anti-coelho (Pierce Pte Ltd)
Anticorpo policlonal de coelho contra Ach3 (Lys14; Upstate Pte Ltd),	Cabra anti-coelho (Pierce Pte Ltd)
Anticorpo policlonal de coelho contra Ach3 (Lys9, Upstate Pte Ltd),	Cabra anti-ratinho (Pierce Pte Ltd)
Anticorpo policlonal de cabra contra Ach3 (Lys9/14, Santa Cruz Pte Ltd),	Coelho anti-cabra (Pierce Pte Ltd)
Anticorpo policlonal de cabra contra H3 (N-20, Santa Cruz Pte Ltd)	Ratinho anti-cabra (Pierce Pte Ltd)
Anticorpo monoclonal de ratinho contra H3 (Upstate Pte Ltd)	

Os resultados para compostos seleccionados estão apresentados na Tabela 8, na forma da concentração eficaz para indução de sinal de acetilação de histona 3 ([AcH3(lys9/14)]) em 50% (EC₅₀).

Tabela 8

<u>Composto</u>	<u>Estrutura</u>	<u>EC₅₀ (µM)</u>
2		1,7
17		1,1
67		0,5

Efeito antineoplásico (ou antitumoral) *in vivo* de agentes inibidores de HDAC:

Em resultados não mostrados, os compostos seleccionados foram testados quanto à dose máxima tolerada em ratinhos normais e verificou-se que são bem tolerados pelos ratinhos sem sinais óbvios de toxicidade ou efeitos secundários na gama de doses aplicadas (que podem ser > 200 mg/kg/dia).

A eficácia dos compostos da invenção pode então ser determinada utilizando estudos de xenoenxertos de animais *in vivo*.

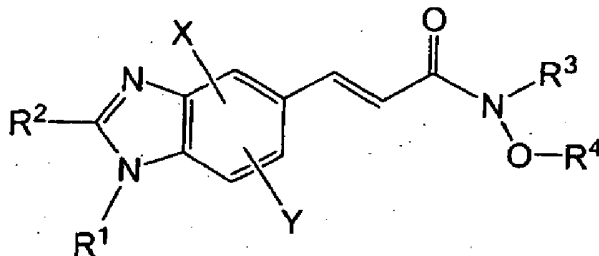
Nestes estudos ratinhos nus atímicos fêmeas (Harlan), de 12-14 semanas de idade seriam implantados subcutaneamente no flanco com 5×10^6 células de HCT116 ou com 1×10^6 células de carcinoma do cólon humano Colo205 suspensas em Matrigel a 50%. Quando o tumor atinge a dimensão de 100 mm^3 , os ratinhos nus

com xenoenxerto seriam emparelhados em vários grupos de tratamento. Os inibidores de HDAC seleccionados seriam dissolvidos em veículos apropriados, tais como 10% de DMA/10% de Cremophore/80% de água e administrados aos ratinhos nus com xenoenxerto por via intraperitoneal diariamente durante 14 dias. O volume de dosagem será de 0,2-ml/20g de ratinho. O Paclitaxol, utilizado como controlo positivo, será preparado para administração intravenosa em 10% de Etanol/10% de Cremophore/80% de água. O volume de dosagem para o Paclitaxol será de 0,015 ml/g de ratinho. O volume do tumor será calculado de dois em dois dias após a injeção utilizando a fórmula: Volume do Tumor (mm^3) = $(w^2 \times I)/2$, onde w = largura e I = comprimento em mm de um carcinoma HCT116 ou Colo205. Os compostos na presente invenção que são testados apresentarão uma redução significativa em volume tumoral relativamente a controlos tratados com apenas veículo. A actividade de histona-desacetilase quando medida será reduzida e resulta na acumulação de histona acetilada relativamente ao grupo de controlo tratado com veículo.

Lisboa, 21-09-2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto com a fórmula (I):



em que

R¹ é seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, SR⁴ e acilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquiloxi, cicloalcenilo, heterocicloalquiloxi, heterocicloalcenilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo;

ou R¹ = L;

R² é seleccionado do grupo que consiste em: H, halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo,

heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, SR⁵ e acilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, -SH, -SR⁵, -OR⁶ e acilo;

ou R² = L;

R³ é seleccionado do grupo que consiste em H, alquilo C₁-C₆ e acilo; ou um ião de metal seleccionado entre sódio, cálcio, magnésio;

X e Y são iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados do grupo que consiste em: H, halogéneo, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo,

alcoxialquilo, $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$, acilo e $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

Cada R^4 é seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R^5 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em: alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R^6 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em: alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

Cada R^7 e R^8 são, cada um, independentemente seleccionados do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo;

L é seleccionado do grupo que consiste em:

a) $\text{L}=\text{Cy}-\text{L}^1-\text{W}-$

Em que

Cy é alquilo C_1-C_{15} , aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo,

arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ e acilo.

L¹ é seleccionado do grupo que consiste em alquilo C₁-C₅, que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; =O; =S; -CN; -NO₂; alquilo, alcoxi, acilamino e alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

b) L=Cy-L¹-W-L²

Em que,

Cy é alquilo C₁-C₁₅, aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁵, -OR⁶ e acilo;

L¹ e L² são iguais ou diferentes e independentemente alquilo C₁-C₅, que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; =O; =S; -CN; -NO₂; -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcoxi, acilamino e alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

c) $L=Cy-(CH_2)_m-W-$

Em que,

Cy é alquilo C_1-C_{15} , aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi ou heteroarilo podendo qualquer deles estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH, C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁵, -OR⁶ e acilo;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

d) $L=L^1-W-L^2$

L¹ e L² são iguais ou diferentes e independentemente seleccionados entre alquilo C_1-C_5 , que pode opcionalmente estar substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo; =O; =S; -CN; -NO₂; -CF₃, -OCF₃. alquilo, alcoxi, acilamino, alquilamino;

W é seleccionado do grupo que consiste em uma ligação simples, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁹)-, -C(O)N(R⁹)-, -SO₂N(R⁹)-, N(R⁹)C(O)-, N(R⁹)SO₂- e -N(R⁹)-C(O)-N(R¹⁰)-;

R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_4-C_9 , heterocicloalquilo C_4-C_9 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; e acilo;

e em que

alquilo é alquilo C_1-C_{14} ,

acilo é alquil-CO em que o grupo alquilo é como definido acima,

alcenilo é alcenilo C₂-C₁₄,

alcinilo é alcinilo C₂-C₁₄,

alcoxi é alcoxi C₁-C₁₄,

heteroalquilo é alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo de 2 a 14 carbonos, em que um ou mais deles é um heteroátomo seleccionado entre S, O ou N,

arilo é um carbociclo aromático monocíclico ou policíclico fundido substituído ou não substituído, com 5 a 12 átomos por anel e

heteroarilo é um heterociclo aromático monocíclico ou policíclico fundido possuindo um anel aromático de 5 a 7 membros contendo um ou mais heteroátomos seleccionados entre N, O e S;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Composto da reivindicação 1 em que R³, R⁴, X e Y = H.

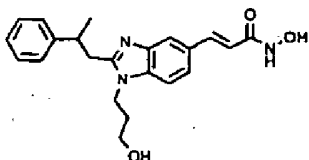
3. Composto da reivindicação 1 ou 2 em que R¹ é seleccionado do grupo que consiste em: H, hidroxialquilo, alquilo, heteroalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo e heterocicloalquilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído:

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 em que R¹ é seleccionado do grupo que consiste em: H; metilo; (piridin-2-il)metilo; (piridin-3-il)metilo; etilo; 2-hidroxietilo; 2-(piridin-2-il)etilo; 2-(piridin-3-il)etilo; 2-feniletilo; 2-carboxietilo; 2-(morfolin-4-il)etilo; 2-(piperidin-1-il)etilo; 2-(pirolidin-1-il)etilo; 2-dietilaminoetilo; propilo; 2,3-di-hidroxipropilo; 3-hidroxipropilo; 3-metoxipropilo; 3-isopropoxipropilo; 2,2-dimetilpropilo; 3-dimetilaminopropilo; 3-dimetilamino-2,2-dimetilpropilo; 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo; 3-(morfolin-4-il)propilo; 3-(imidazol-1-il)propilo; 3-(4-metilpiperidin-1-il)propilo; 3-(pirolidin-1-il)propilo; 4-dimetilaminobutilo; 5-hidroxipentilo; alilo; benzilo; 3,4,5-trimetoxibenzilo.

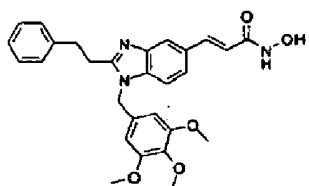
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 em que R^2 é seleccionado do grupo que consiste em H, alquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, cicloalquilo, em que cada um pode ser não substituído ou substituído.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 em que R^2 é: H; metilo; benzilaminometilo; dibenzilaminometilo; [2-(4-fluorofenil)acetilamino]metilo; [2-(4-metoxifenil)acetilamino]metilo; 4-metoxibenzilaminometilo; benziloximetilo; fenilacetilaminometilo; 1-amino-2-feniletilo; 2-benzilaminoetilo; 2-(3-metoxifenil)etilo; 2-(piridin-3-il)etilo; 2-(2-fenoxiacetilamino)etilo; 2-benzenossulfonilaminoetilo; 2-feniletilo; isopropilo; 2-fenilpropilo; 3-fenilpropilo; 3-fenoxipropilo; 3-(1H-indol-3-il)propilo; 4-metoxifenilo; 4-fluorofenilo; 4-benziloxi-3-metoxifenilo; isobutilo; ciclo-hexilo; octilo; benzilo; piridin-2-ilo; piridin-4-ilo; tiofen-3-ilo; benzilsulfanilo e 2-fenilmetanossulfanilo.

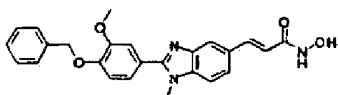
7. Composto da reivindicação 1 em que o composto é seleccionado entre compostos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seleccionados do grupo que consiste em



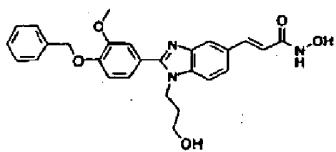
N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxi-propil)-2-(2-fenilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



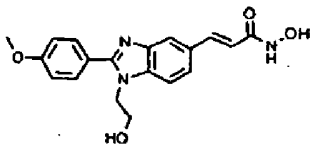
N-Hidroxi-3-[1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-2-(2-feniletil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



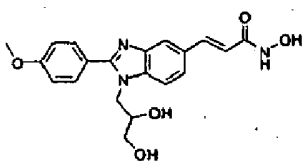
N-Hidroxi-3-[2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



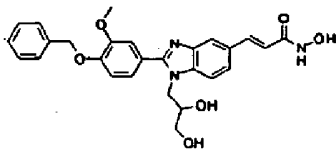
N-Hidroxi-3-[2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-1-(3-hidroxiopropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



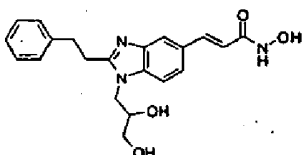
N-Hidroxi-3-[1-(2-hidroxietyl)-2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



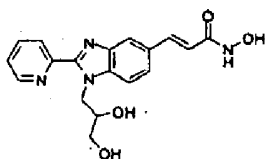
N-Hidroxi-3-[1-(2,3-hidroxiopropil)-2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



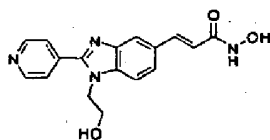
N-Hidroxi-3-[2-(4-benziloxi-3-metoxifenil)-1-(2,3-hidroxiopropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



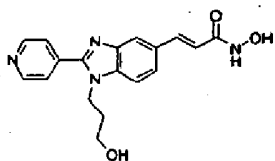
N-Hidroxi-3-[1-(2,3-hidroxiopropil)-2-(2-feniletil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



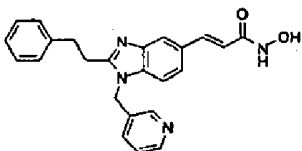
N-Hidroxi-3-[1-(2,3-hidroxiopropil)-2-(2-piridil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



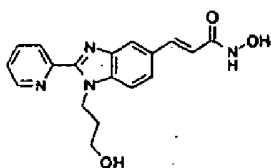
N-Hidroxi-3-[1-(2-hidroxietyl)-2-(4-piridil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



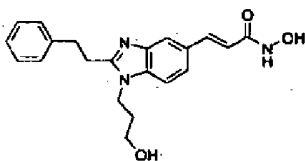
N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-(4-piridil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



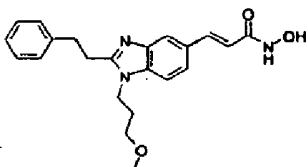
N-Hidroxi-3-[1-(3-piridilmetil)-2-(2-feniletil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



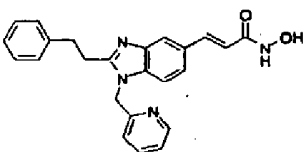
N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-(2-piridil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



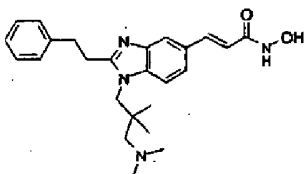
N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



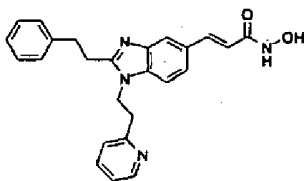
N-Hidroxi-3-[1-(3-metoxiopropil)-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



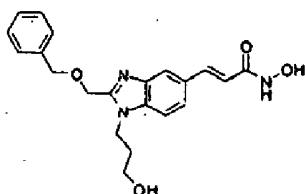
N-Hidroxi-3-(2-fenetil-1-(piridin-2-il)metil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



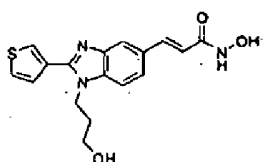
N-Hidroxi-3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



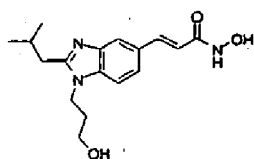
N-Hidroxi-3-[2-fenetil-1-(2-piridin-2-iletel)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



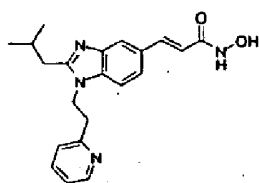
N-Hidroxi-3-[2-Benziloximetil-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



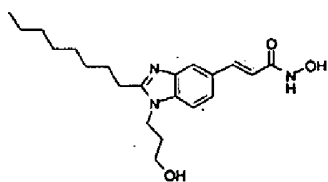
N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-tiofen-3-il)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



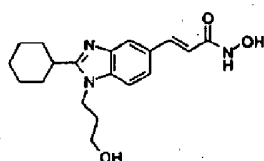
N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-isobutil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



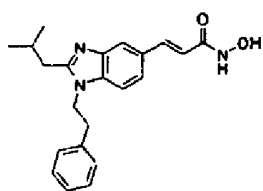
N-Hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-piridin-2-iletel)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



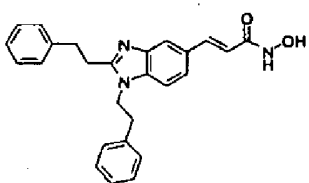
N-Hidroxi-3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-octil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



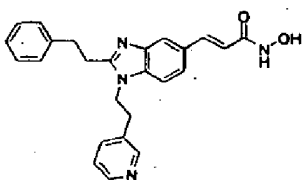
N-Hidroxi-[2-ciclo-hexil-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



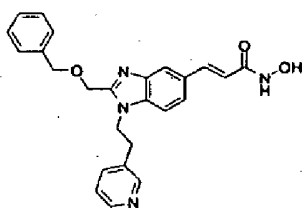
N-Hidroxi-3-(2-isobutil-1-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



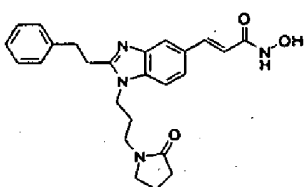
N-Hidroxi-3-(1,2-Difenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



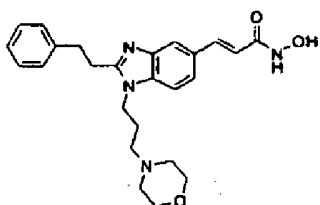
N-Hidroxi-3-(2-fenetil-1-(2-piridin-3-iletel)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



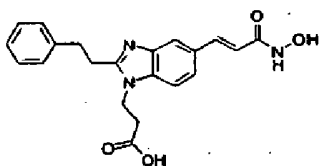
N-Hidroxi-3-[2-Benziloximetil-1-(2-piridin-3-etil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



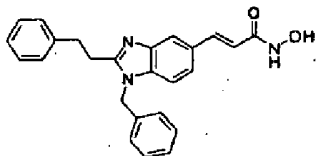
N-Hidroxi-3-{1-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il}acrilamida



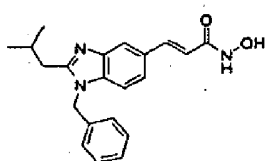
N-Hidroxi-3-[1-(3-morfolin-4-propil]-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



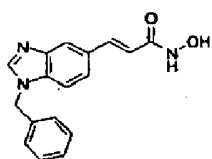
Ácido 3-[5-(2-Hidrocarbamoílvil)-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-1-il]propiónico



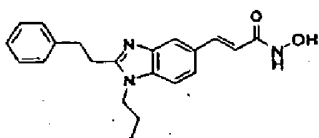
N-Hidroxi-3-(1-Benzil-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



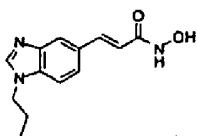
N-Hidroxi-3-(1-Benzil-2-isobutil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



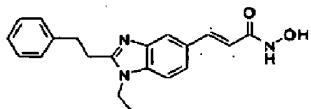
N-Hidroxi-3-(1-benzil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



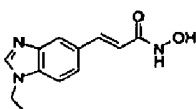
N-Hidroxi-3-(2-fenetil-1-propil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



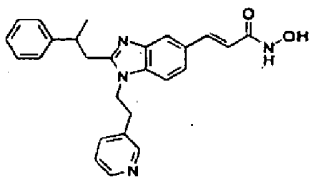
N-Hidroxi-3-(1-propil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



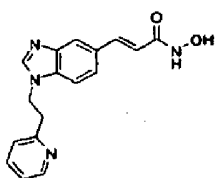
N-Hidroxi-3(1-Etil-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



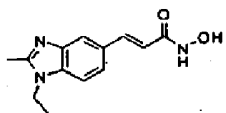
N-Hidroxi-3-(1-Etil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



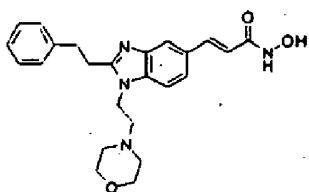
N-Hidroxi-3-[2-(2-fenilpropil)-1-(2-piridin-3-iletel)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



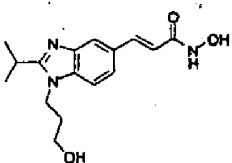
N-Hidroxi-3-[1-(2-piridin-2-iletel)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



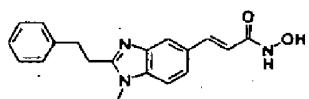
N-Hidroxi-3-(1-Etil-2-metil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



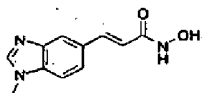
N-Hidroxi-3-[1-(2-morfolin-4-iletel)-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



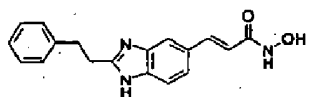
N-hidroxi-3-[1-(3-hidroxiopropil)-2-isopropil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



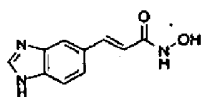
N-Hidroxi-3-(1-metil-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



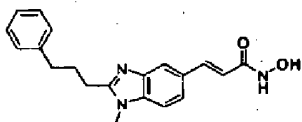
N-Hidroxi-3-(1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



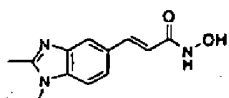
N-Hidroxi-3-(2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



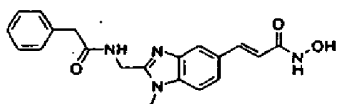
N-Hidroxi-3-(1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



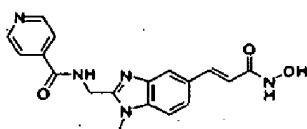
N-Hidroxi-3-[1-metil-2-(3-fenilpropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



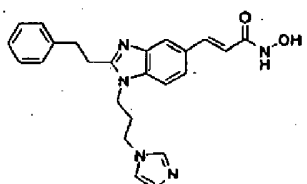
N-Hidroxi-3-(1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



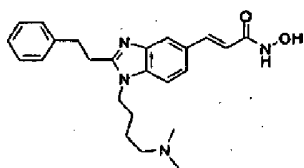
N-Hidroxi-3-[1-metil-2-(fenilacetilaminometil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



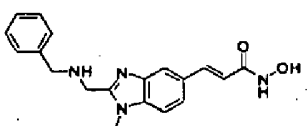
N-[5-(2-Hidroxicarbomoilvinil)-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil]isonicotinamida



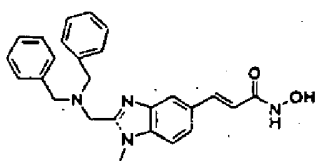
N-Hidroxi-3-[1-(3-imidazol-1-ilpropil)-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



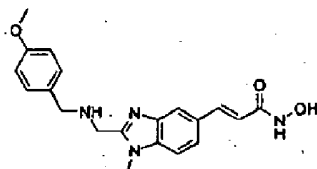
N-Hidroxi-3-[1-(4-dimetilaminobutil)-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



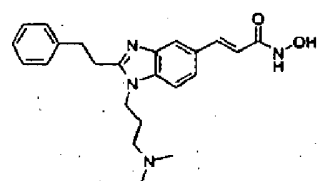
N-Hidroxi-3-[2-(benzilaminometil)-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



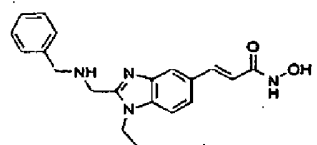
N-Hidroxi-3-{2-[(dibenzilamino)metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}acrilamida



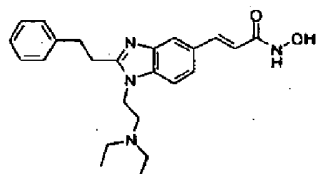
N-Hidroxi-3-{2-[(4-metoxibenzilamino)metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il}acrilamida



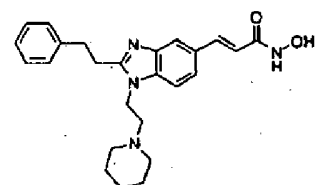
N-Hidroxi-3-[1-(3-dimetilaminopropil)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



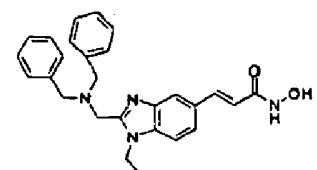
N-Hidroxi-3-[2-(benzilaminometil)etil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



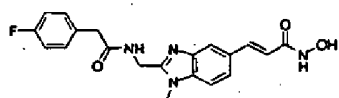
N-Hidroxi-3-[1-(2-dietilaminoetil)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



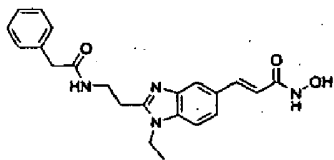
N-Hidroxi-3-[2-fenetil-1-(piperidin-1-iletel)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



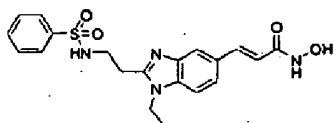
N-Hidroxi-3-{2-[(dibenzilamino)metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-il}acrilamida



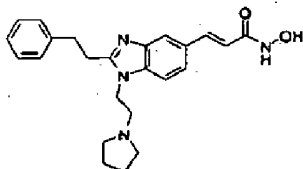
N-Hidroxi-3-(2-{[2-(4-fluorofenil)acetilamino]metil}-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



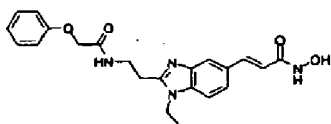
N-Hidroxi-3-[1-etil-2-(2-fenilacetilaminoetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



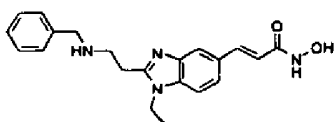
N-Hidroxi-3-[2-(2-benzenossulfonylaminoetil)-1-etil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



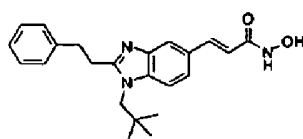
N-Hidroxi-3-[2-fenetil-1-(2-pirrolidin-1-iletel)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



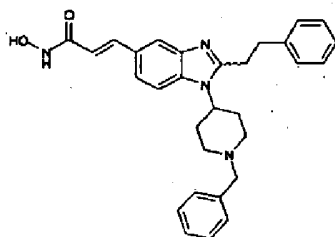
N-Hidroxi-3-{1-etil-2-[2-(2-fenoxiacetilamino)etil]-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



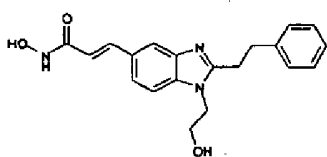
N-Hidroxi-3-[2-(2-benzilaminoetil)-1-etil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



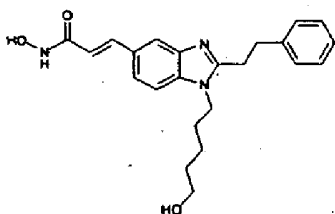
N-Hidroxi-3-[1-(2,2-dimetilpropil)-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



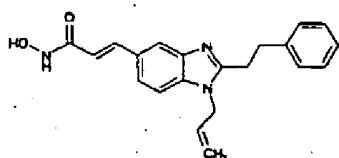
N-Hidroxi-3-[1-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-fenetil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



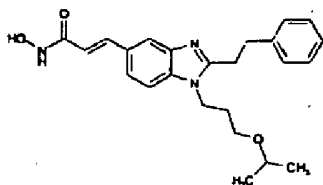
N-Hidroxi-3-[1-(2-hidroxietyl)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



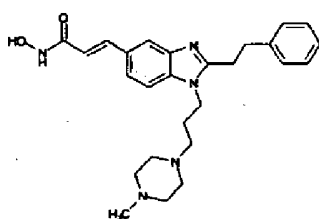
N-Hidroxi-3-[1-(5-hidroxiptetil)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



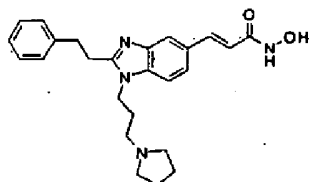
N-Hidroxi-3-(1-alil-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida



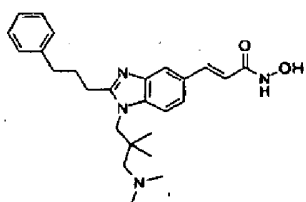
N-Hidroxi-3-(1-(3-isopropoxipropil)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida



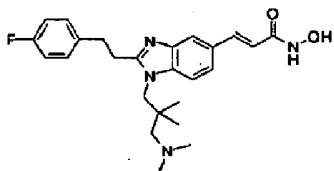
N-Hidroxi-3-{1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenetil-1H-benzimidazol-5-il]}acrilamida



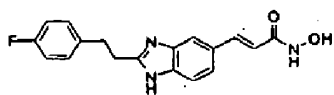
N-Hidroxi-3-[2-fenetil-1-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



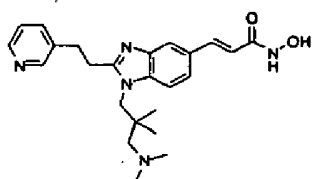
N-Hidroxi-3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-(3-fenilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



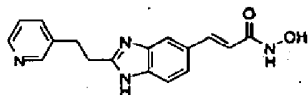
N-Hidroxi-3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



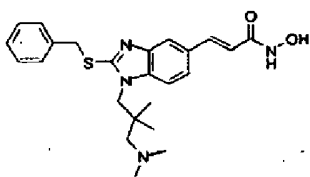
N-Hidroxi-3-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



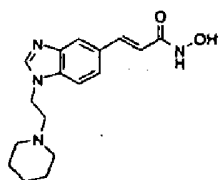
N-Hidroxi-3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-(2-piridin-3-iletil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



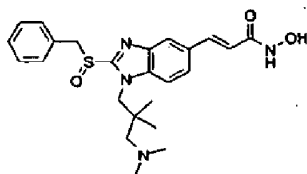
N-Hidroxi-3-[2-(2-piridin-3-ilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



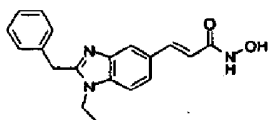
N-Hidroxi-3-[2-benzilsulfanil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



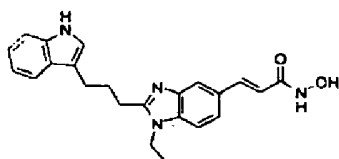
N-Hidroxi-3-[1-(2-piperidin-1-iletil)-1H-benzimidazol-5-il]acrilamida



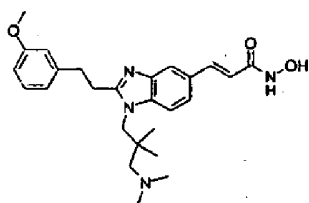
N-Hidroxi-3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-fenilmetanossulfonil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



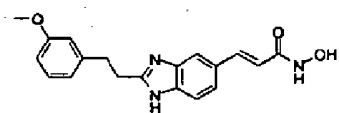
N-Hidroxi-3-(2-benzil-1-etil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida



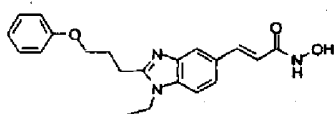
N-Hidroxi-3-{1-etil-2-[3-(1*H*-indol-3-il)propil]-1*H*-benzimidazol-5-il}acrilamida



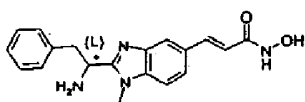
N-Hidroxi-3-{1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-[2-(3-metoxifenil)etil]-1*H*-benzimidazol-5-il}acrilamida



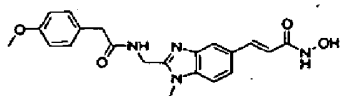
N-Hidroxi-3-{2-(3-metoxifenil)etil}-1*H*-benzimidazol-5-il}acrilamida



N-Hidroxi-3-[1-etil-2-(3-fenoxipropil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



(*L*)-*N*-Hidroxi-3-[2-(1-amino-2-feniletil)-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il]acrilamida



N-Hidroxi-3-(2-{[2-(4-metoxifenil)acetilamino]metil}-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il)acrilamida

8. Composição farmacêutica incluindo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e um diluente, excipiente ou transportador farmacêuticamente aceitáveis.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para o tratamento de uma desordem causada por, associada com, ou acompanhada por, perturbações de proliferação celular e/ou angiogénese.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que a desordem é uma desordem proliferativa.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que a desordem proliferativa é cancro.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 para o tratamento de uma desordem que pode ser tratada por inibição de histona-desacetilase, em que a desordem é seleccionada do grupo que consiste em desordens proliferativas (e.g. cancro); Doenças neurodegenerativas incluindo Doença de Huntington, doença de Poliglutamina, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, Convulsões, Degeneração estriatonigral, Paralisia supranuclear progressiva, Distonia de torção, Torcicolo espasmódico e discinesia, Tremores essenciais, síndrome de Gilles de la Tourette, doença dos corpos de Lewy difusos, Paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick, Hemorragia intracerebral, Esclerose lateral primária, Atrofia muscular espinhal, Esclerose lateral amiotrófica, Polineuropatia intestinal hipertrófica, Retinite pigmentosa, Atrofia óptica hereditária, Paraplegia espástica hereditária, Ataxia progressiva e Síndrome de Shy-Drager; Doenças metabólicas incluindo diabetes do Tipo 2; Doenças Degenerativas do Olho incluindo Glaucoma, Degenerescência macular relacionada com a idade, Glaucoma rubeótico; Doenças inflamatórias e/ou Desordens do sistema imunitário incluindo Artrite reumatóide (AR), Osteoartrite, Artrite crónica juvenil, Doença Enxerto versus Hospedeiro, Psoríase, Asma, Espondiloartropatia, psoríase, Doença de Crohn, Doença inflamatória do intestino, Colite Ulcerosa, Hepatite alcoólica, Diabetes, Síndrome de Sjogrens, Esclerose múltipla, Espondilite anquilosante,

Glomerulopatia membranosa, Dor discogénica, Lúpus Eritematoso Sistémico; Doença envolvendo angiogénese incluindo cancro, psoríase, artrite reumatóide; Desordens psicológicas incluindo doença bipolar, esquizofrenia, mania, depressão e demência; Doenças cardiovasculares incluindo Insuficiência cardíaca, restenose e arteriosclerose; Doenças fibróticas incluindo fibrose hepática, fibrose quística e angiofibroma; Doenças infecciosas incluindo Infecções fúngicas, tais como por *Candida albicans*, Infecções bacterianas, Infecções virais, tais como Herpes *Simplex*, Infecções protozoárias, tais como Malária, Infecção por *Leishmania*, infecção por *Trypanosoma brucei*, Toxoplasmose e coccidiose e Desordens hematopoiéticas incluindo talassemia, anemia e drepanocitose.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para inibição da proliferação celular.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para o tratamento de uma desordem neurodegenerativa num paciente.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que a desordem neurodegenerativa é Doença de Huntington.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para o tratamento de uma doença inflamatória e/ou uma desordem do sistema imunitário.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, em que a doença inflamatória e/ou a desordem do sistema imunitário é artrite reumatóide.

18. Composto de acordo com a reivindicação 16, em que a doença inflamatória e/ou a desordem do sistema imunitário é Lúpus Eritematoso Sistémico.

Lisboa, 21-09-2010