

(11) Número de Publicação: **PT 1937650 E**

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(51) Classificação Internacional:

**C07D 235/04** (2011.01) **A61K 31/4184**  
(2011.01)  
**A61P 25/00** (2011.01) **A61P 29/00** (2011.01)  
**A61P 35/00** (2011.01) **C07D 235/06** (2011.01)  
**C07D 235/08** (2011.01) **C07D 235/10** (2011.01)  
**C07D 235/12** (2011.01) **C07D 235/16** (2011.01)  
**C07D 235/22** (2011.01) **C07D 401/04** (2011.01)  
**C07D 403/04** (2011.01)

(22) Data de pedido: **2006.08.01**

(30) Prioridade(s): **2005.09.08 US 714827 P**  
**2006.03.21 US 783819 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.07.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.06.15**  
**181/2011**

(73) Titular(es):

**S\*BIO PTE LTD**  
**1 SCIENCE PARK ROAD, 05-09 THE**  
**CAPRICORN SINGAPORE SCIENCE PARK II,**  
**SINGAPORE 117528** **SG**

(72) Inventor(es):

**ERIC T. SUN** **SG**  
**DIZHONG CHEN** **SG**  
**WEIPING DENG** **CN**  
**LEE, KEN, CHI, LIK** **SG**  
**PEK LING LYE** **SG**

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA**  
**RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS**

(57) Resumo:

O PRESENTE INVENTO REFERE-SE A COMPOSTOS QUE SÃO INIBIDORES DE HISTONA DESACETILASE. MAIS ESPECIFICAMENTE, O PRESENTE INVENTO REFERE-SE A COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E A MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO. ESSES COMPOSTOS PODEM SER ÚTEIS COMO MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS PROLIFERATIVOS ASSIM COMO OUTRAS DOENÇAS QUE ENVOLVEM, QUE SE RELACIONAM OU ESTÃO ASSOCIADAS A ENZIMAS COM ACTIVIDADE DE HISTONA DESACETILASE (HDAC).

RESUMO

**"Compostos Heterocíclicos"**

O presente invento refere-se a compostos que são inibidores de histona desacetilase. Mais especificamente, o presente invento refere-se a compostos heterocíclicos e a métodos para a sua preparação. Esses compostos podem ser úteis como medicamentos para o tratamento de distúrbios proliferativos assim como outras doenças que envolvem, que se relacionam ou estão associadas a enzimas com actividade de histona desacetilase (HDAC).

## DESCRIÇÃO

### **"Compostos Heterocíclicos"**

#### **Campo do Invento**

O presente invento refere-se a compostos de hidroxamato que são inibidores de histona desacetilase (HDAC). Mais especificamente, o presente invento refere-se a compostos heterocíclicos e a métodos para a sua preparação. Esses compostos podem ser úteis como medicamentos para o tratamento de distúrbios proliferativos, assim como de outras doenças que envolvem, que se relacionam ou estão associadas a enzimas com actividades de histona desacetilase (HDAC).

#### **Antecedentes do Invento**

De modo geral, a arquitectura local da cromatina é reconhecida como um factor importante na regulação de expressão de genes. A arquitectura da cromatina, um complexo de proteína - ADN, é fortemente influenciada por modificações pós-traducionais das histonas que são os componentes da proteína. A acetilação reversível de histonas é um componente chave na regulação de expressão de genes por alteração na acessibilidade de factores de transcrição ao ADN. Em geral, maiores níveis de acetilação de histona estão associados a maior actividade transcricional, ao passo que níveis menores de acetilação estão associados a repressão de 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, as histona desacetilases (HDAC) e a histona acetiltransferase juntas controlam o nível de acetilação de histonas para manter o equilíbrio. A inibição de HDAC resulta na acumulação de histonas acetiladas, que resulta numa variedade de respostas celulares dependentes do tipo de célula, tal como apoptose, necrose, diferenciação, sobrevivência celular, inibição de proliferação e citostase.

Estudaram-se inibidores de HDAC quanto aos seus efeitos terapêuticos sobre células cancerosas. Por exemplo, o ácido suberoilnilida hidroxâmico (SAHA) é um potente indutor de diferenciação e/ou apoptose em linhas de células de

eritroleucemia, bexiga e mieloma de murino [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)]. O SAHA mostrou suprimir o crescimento de células de cancro na próstata *in vitro* e *in vivo* [Butler L.M. *et al*, Cancer Res. 60, 5165-5170 (2000)]. Outros inibidores de HDAC que foram muito estudados quanto às suas actividades anti-cancerígenas são tricostatina A (TSA) e trapoxina B [Yoshida M. *et al*, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), Kijima M. *et al*, J. Biol. Chem., 268, 22429 (1993)]. A tricostatina A é um inibidor reversível de HDAC em mamíferos. A trapoxina B é um tetrapéptido cíclico, que é um inibidor irreversível de HDAC em mamíferos. No entanto, devido à instabilidade *in vivo* desses compostos, estes são menos desejáveis como drogas anti-cancerígenas. Recentemente, tornaram-se disponíveis para avaliação clínica, outros inibidores de HDAC de moléculas pequenas [US 6552065]. Na literatura foram referidos compostos adicionais que inibem HDAC [Bouchain G. *et al*, J. Med. Chem., 46, 820-830 (2003)] e patentes [WO 03/066579A2]. A actividade *in vivo* desses inibidores pode ser monitorizada directamente através da sua capacidade para aumentar a quantidade de histonas acetiladas na amostra biológica. Referiu-se que os inibidores de HDAC interferem com processos neurodegenerativos, por exemplo, os inibidores de HDAC detêm a neurodegeneração dependente de poliglutamina [Nature, 413(6857): 739-43, 18 de Outubro, 2001]. Adicionalmente, sabe-se também 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 problemas no sistema imunológico [J. Biol. Chem. 1990; 265(18): 10232-10237; Science, 1998; 281: 1001-1005; Dinarello C.A. e Moldawer L.L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis, A primer for clinicians, 3.<sup>a</sup> Edição, Amgen Inc., 2002].

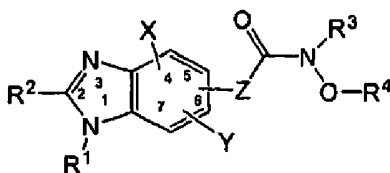
No entanto, existe ainda uma necessidade para proporcionar outros inibidores de HDAC que se esperam possuir propriedades farmacêuticas melhores, úteis, no tratamento de doenças como o cancro, doenças neurodegenerativas, distúrbios que envolvam angiogénese e problemas inflamatórios e/ou do sistema imunológico. Com vista a colmatar esta necessidade foram investigados muitos esqueletos de pequena porção orgânica incluindo vários

sistemas heterocíclicos, especialmente sistemas de anel heterocíclico bicíclicos. Um sistema heterocíclico que foi investigado foi o sistema de anel benzimidazole. Verificámos recentemente que a selecção criteriosa dos substituintes no anel de 5 membros do sistema de anel benzimidazole conduz à produção de uma família de compostos com melhores propriedades farmacocinéticas quando comparada com os compostos da especialidade anterior. Os compostos da família exibem estabilidade microssómica e assim demonstram melhores meias vidas no plasma quando comparados com os compostos da especialidade anterior. Os compostos da família proporcionam tipicamente uma maior duração de acção devido à maior exposição *in vivo* (*i.e.*, área sob a curva,  $AUC_{0-\text{último}}$ ) resultando assim em melhores perfis de inibição de crescimento tumoral nos modelos de xenotransplante.

### Resumo do Invento

O presente invento refere-se apenas a compostos de fórmula (1) e a exemplos específicos abrangidos pelo actual conjunto de reivindicações. Todas as outras estruturas são concretizações de referência.

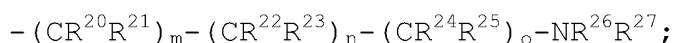
Num aspecto descreve-se um composto da fórmula (I):



Formula (I)

onde

$R^1$  é um grupo heteroarilo opcionalmente substituído, um grupo heterocicloalquilo opcionalmente substituído ou um grupo de fórmula:



$R^2$  é seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, cicloalquilalquilo, alcoialquilo,  $R^{11}S(O)R^{13}$ -,  $R^{11}S(O)_2R^{13}$ -,  $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13}$ -,  $R^{11}SO_2N(R^{12})R^{13}$ -,  $R^{11}N(R^{12})C(O)R^{13}$ -,  $R^{11}N(R^{12})SO_2R^{13}$ -,  $R^{11}N(R^{12})C(O)N(R^{12})R^{13}$ - e acilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

$R^3$  é seleccionado do grupo que consiste em H, alquilo  $C_1-C_6$ , e acilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

X e Y são iguais ou diferentes e são seleccionados independentemente do grupo que consiste em: H, halogéneo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 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, aminosulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH -C(O)OR<sup>5</sup>, -COR<sup>5</sup>, -SH, -SR<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup> acilo e -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

$R^4$  é seleccionado do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

cada  $R^5$  é seleccionado independentemente do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

cada  $R^6$  é seleccionado independentemente do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

cada  $R^7$  e  $R^8$  é seleccionado independentemente do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,

heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo e acilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

cada  $R^{11}$  e  $R^{12}$  é seleccionado independentemente do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo e alcinilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

cada  $R^{13}$  é uma ligação ou é seleccionado independentemente do grupo que consiste em: alquilo, alcenilo e alcinilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

cada  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  e  $R^{25}$  é seleccionado independentemente do grupo que consiste em: H, halogéneo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, 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, alcoxi-heteroarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, fenoxi, benziloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, alcoxycarbonilo, alquilamino-carbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, aminossulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, -COOH, -C(O)OR<sup>5</sup>, -COR<sup>5</sup>, -SH, -SR<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup> e acilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído; ou

$R^{20}$  e  $R^{21}$  quando considerados em conjunto podem formar um grupo de fórmula =O ou =S, e/ou

$R^{22}$  e  $R^{23}$  quando considerados em conjunto podem formar um grupo de fórmula =O ou =S, e/ou

$R^{24}$  e  $R^{25}$  quando considerados em conjunto podem formar um grupo de fórmula =O ou =S;

cada  $R^{26}$  e  $R^{27}$  é seleccionado independentemente 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, arilalquiloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo, SR<sup>5</sup> e acilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

ou

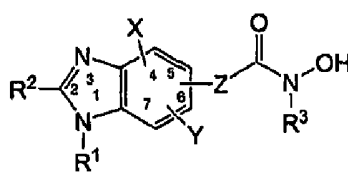
R<sup>26</sup> e R<sup>27</sup> quando considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estes se encontram ligados formam um grupo heterocicloalquilo opcionalmente substituído;

Z é seleccionado do grupo que consiste em -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, alquileno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcenileno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alcinileno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, não substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

m, n e o são inteiros seleccionados independentemente do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3 e 4;

ou um seu sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável.

Numa concretização R<sup>4</sup> é H e os compostos são os de fórmula (Ia):



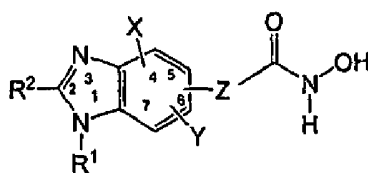
Formula (Ia)

ou um seu sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável

onde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y e Z são conforme definido para os compostos de fórmula (I).

Numa outra concretização R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são H e os compostos são de fórmula (Ib):





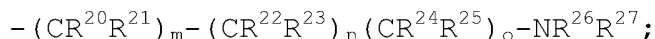
Formula (Ib)

ou um seu sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável

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

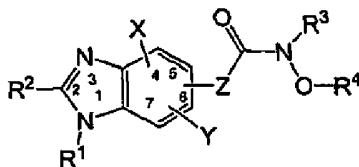
Como com qualquer grupo de compostos estruturalmente semelhantes que possuem uma determinada utilidade, preferem-se certos grupos para os compostos de fórmula (I), (Ia) e (Ib) nas suas aplicações de utilização final.

Numa concretização o grupo  $R^1$  é um grupo de fórmula



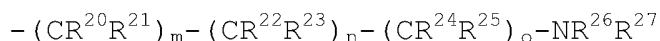
na qual  $m$ ,  $n$  e  $o$  são inteiros seleccionados independentemente do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3 e 4.

Nesse sentido, numa concretização estão compostos de fórmula (Ic):



Formula (Ic)

onde  $R^1$  é um grupo de fórmula



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

Como os valores de  $m$ ,  $n$  e  $o$  são inteiros que variam de 0 a 4, a soma de  $m+n+o$  é um inteiro seleccionado do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, e 12. Numa concretização a soma de  $m+n+o$  é um inteiro seleccionado do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8. Numa outra

concretização a soma de  $m+n+o$  é um inteiro seleccionado do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3 e 4. Numa outra concretização a soma de  $m+n+o$  é um inteiro seleccionado do grupo que consiste em 2 e 3.

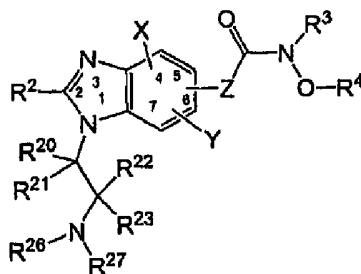
Numa concretização específica a soma de  $m+n+o$  é 2: quando isso ocorre  $R^1$  é seleccionado do grupo que consiste em:

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

Numa forma desta concretização  $R^1$  é o grupo:

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

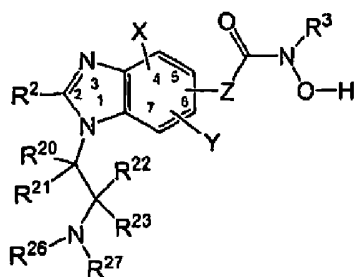
Isso proporciona compostos da fórmula (II):



Formula (II)

na qual X, Y, Z,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são conforme se define na fórmula (I).

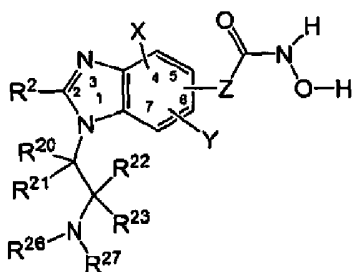
Numa forma específica desta concretização  $R^4$  é H que proporciona compostos de fórmula (IIa):



Fórmula (IIa)

na qual  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são conforme se define na fórmula (I).

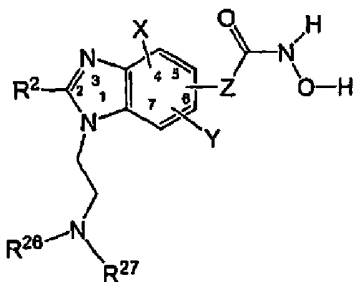
Numa outra forma específica  $R^3$  é H conduzindo a compostos de fórmula (IIb):



Fórmula (IIb)

na qual  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $R^2$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são conforme se define na fórmula (I).

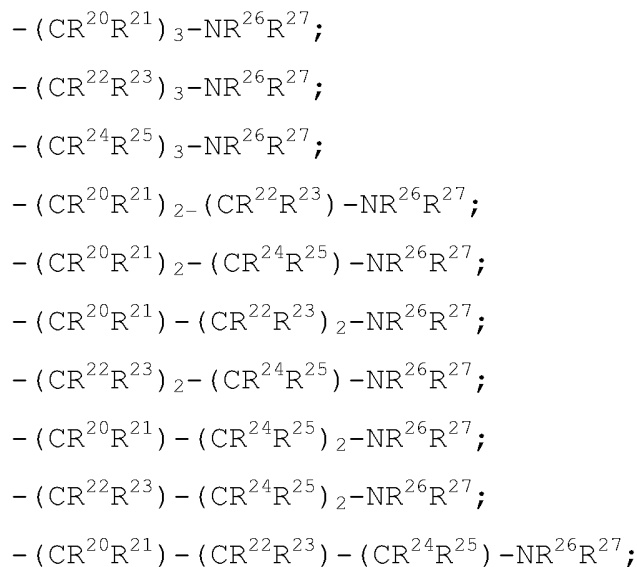
Numa forma ainda mais específica desta concretização  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  e  $R^{23}$  são H, proporcionando compostos de fórmula (IIc):



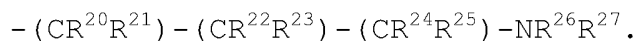
Fórmula (IIc)

na qual  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $R^2$ ,  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são conforme se define na fórmula (I).

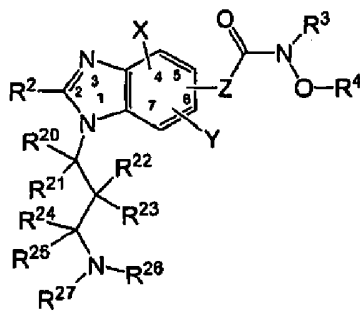
Numa outra concretização a soma de  $m+n+o$  é 3. Quando isso ocorre  $R^1$  é seleccionado do grupo que consiste em:



Numa forma desta concretização  $\text{R}^1$  é um grupo da fórmula:



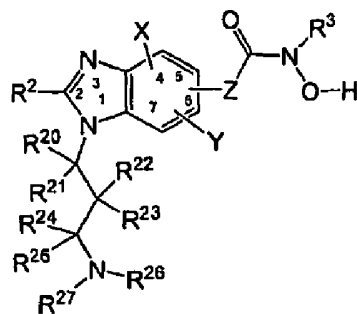
Isto proporciona compostos da fórmula (III):



Formula (III)

na qual  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{25}$ ,  $\text{R}^{26}$  e  $\text{R}^{27}$  são conforme se define na fórmula (I).

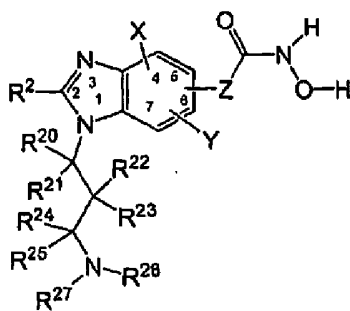
Numa forma específica desta concretização  $R^4$  é H que proporciona compostos de fórmula (IIIa).



Formula (IIIa)

na qual X, Y, Z,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são conforme se define na fórmula (I).

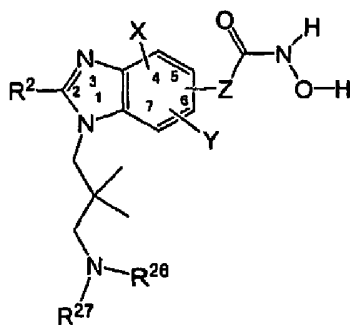
Numa outra forma específica  $R^3$  é H conduzindo a compostos de fórmula (IIIb):



Formula (IIIb)

na qual X, Y, Z,  $R^2$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são conforme se define na fórmula (I).

Numa forma ainda mais específica desta concretização  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{24}$  e  $R^{25}$  são H e  $R^{22}$  e  $R^{23}$  são metilo proporcionando compostos de fórmula (IIIc).



Fórmula (IIIc)

na qual X, Y, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>26</sup> e R<sup>27</sup> são conforme se define na fórmula (I).

Em cada uma das concretizações anteriores do invento, R<sup>20</sup> e R<sup>21</sup> podem representar um número de variáveis diferentes. Numa concretização R<sup>20</sup> e R<sup>21</sup> são seleccionadas independentemente do grupo que consiste em H, alquilo, alcenilo e alcinilo. Numa outra concretização R<sup>20</sup> e R<sup>21</sup> são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H e alquilo. Numa outra concretização ainda R<sup>20</sup> e R<sup>21</sup> são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo e octilo. Numa concretização específica, R<sup>20</sup> e R<sup>21</sup> são ambos H.

Em cada uma das concretizações anteriores do invento R<sup>22</sup> e R<sup>23</sup> podem representar um número de variáveis diferentes. Numa concretização R<sup>22</sup> e R<sup>23</sup> são seleccionadas independentemente do grupo que consiste em H, alquilo, alcenilo e alcinilo. Numa outra concretização R<sup>22</sup> e R<sup>23</sup> são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H e alquilo. Numa outra concretização ainda R<sup>22</sup> e R<sup>23</sup> são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo e octilo. Numa concretização ainda, R<sup>22</sup> e R<sup>23</sup> são seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo. Numa concretização mais específica R<sup>22</sup> e R<sup>23</sup> são ambos metilo.

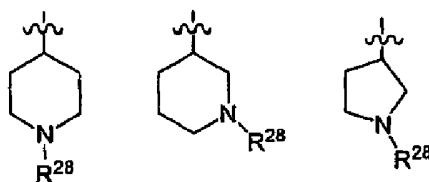
Em cada uma das concretizações anteriores do invento R<sup>24</sup> e R<sup>25</sup> podem representar um número de variáveis diferentes. Numa concretização R<sup>24</sup> e R<sup>25</sup> são, de preferência, seleccionadas independentemente do grupo que consiste em H, alquilo, alcenilo e alcinilo. Numa outra concretização R<sup>24</sup> e R<sup>25</sup> são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H e alquilo. Numa outra concretização ainda R<sup>24</sup> e R<sup>25</sup> são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo,

hexilo, heptilo e octilo. Numa concretização específica,  $R^{24}$  e  $R^{25}$  são ambos H.

Em cada uma das concretizações anteriores existe um número de valores para  $R^{26}$  e  $R^{27}$ . Numa concretização  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são seleccionados independentemente do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxialquilo e acilo. Numa outra concretização  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são seleccionados independentemente do grupo que consiste em: H, alquilo e acilo. Numa concretização ainda  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, acetilo e 2-metoxi-etilo.

Numa outra concretização  $R^1$  é um grupo heterocicloalquilo que, opcionalmente, pode ser substituído.

Numa forma desta concretização o grupo heterocicloalquilo é seleccionado do grupo que consiste em:



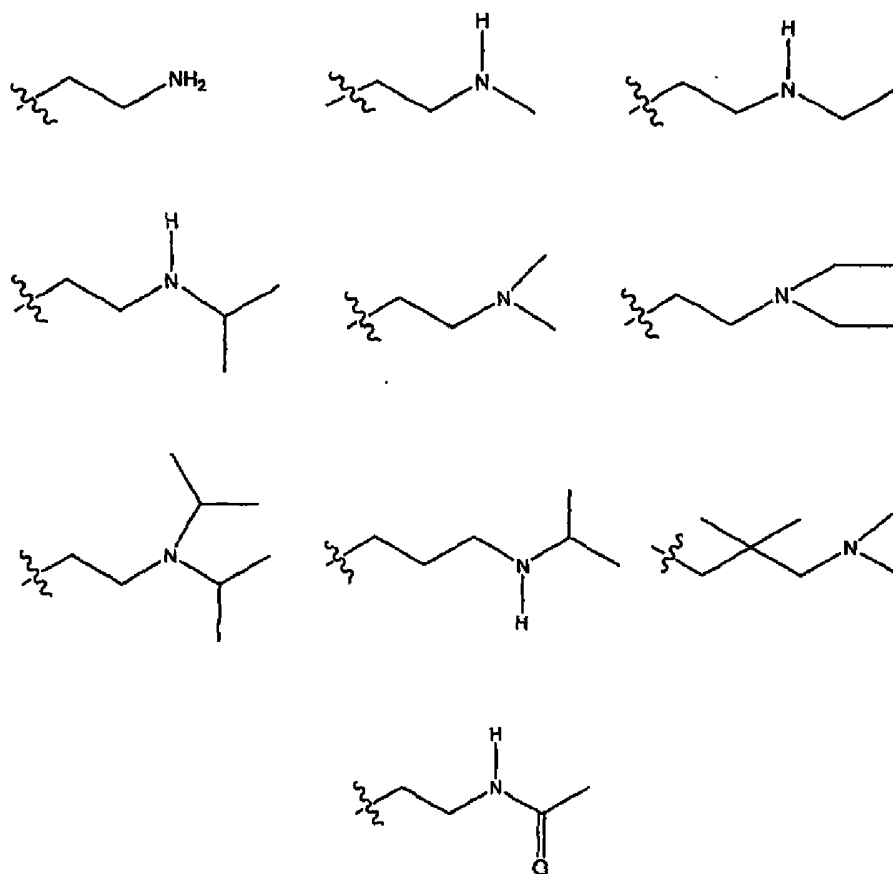
onde  $R^{28}$  é seleccionado do grupo que consiste em H, halogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilacilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo,  $SR^5$  e acilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

Numa concretização  $R^{28}$  é seleccionado do grupo que consiste em H, alquilo, alcenilo, arilalquilo e arilacilo. Valores específicos de  $R^{28}$  são H, metilo; etilo; propilo; 2-metil-propilo, 2-2-dimetil-propilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoro-propilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; penten-4-ilo, hexilo; heptilo, octilo, nonilo, 2-metoxi nonilo, benzilo, 2-fenil-etilo, 2-fenil-acetilo, 3-fenil-propilo.

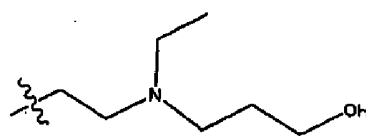
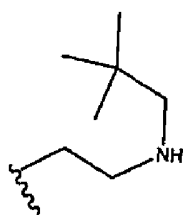
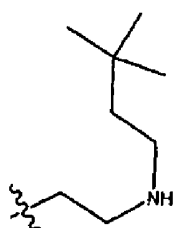
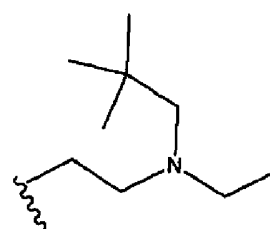
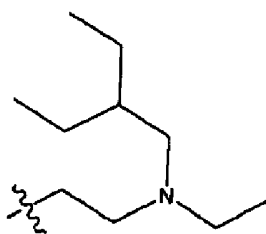
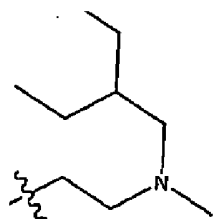
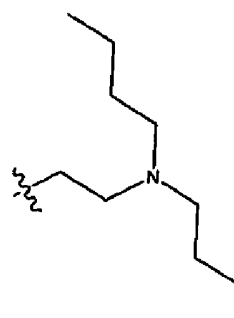
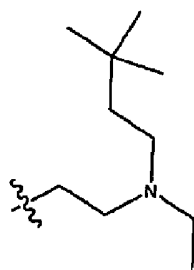
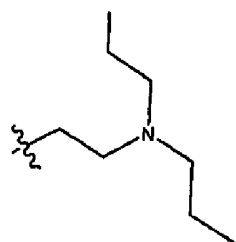
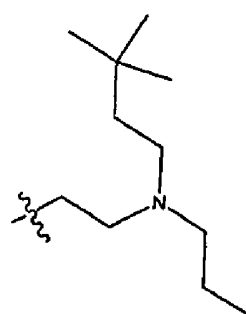
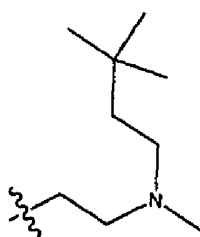
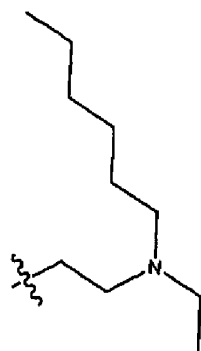
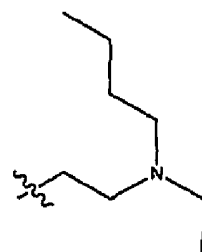
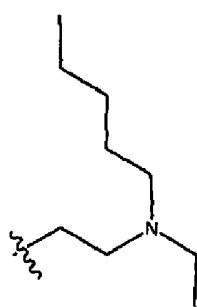
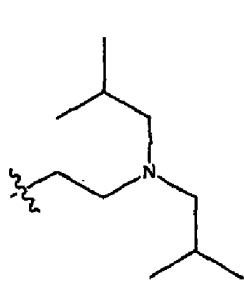
Numa outra concretização o grupo heterocicloalquilo é pirrolidilo, tetra-hidrofurilo, tetra-hidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetra-hidropiraniolo, morfilino, 1,3-diazapane, 1,4-diazapane, 1,4-oxazepane, e 1,4-oxatiapane. Numa concretização específica  $R^1$  é seleccionado do grupo que consiste em piperidina-3-il, piperidina-4-il e pirolidin-3-il.

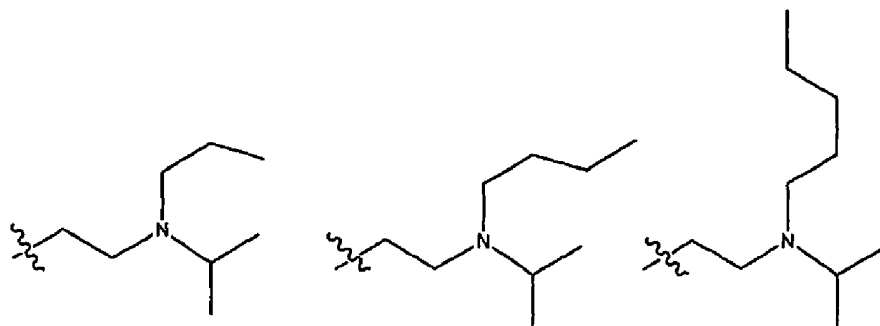
Numa outra concretização  $R^1$  é um grupo heteroarilo.

Num outra concretização  $R^1$  é um grupo seleccionado do grupo que consiste em:





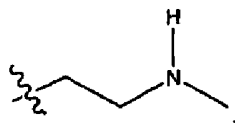




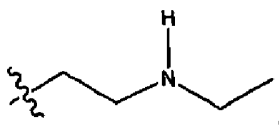
Numa concretização específica  $R^1$  é um grupo de fórmula:



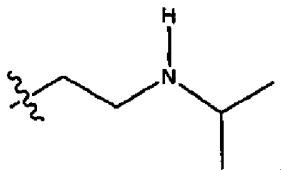
Numa outra concretização específica  $R^1$  é um grupo de fórmula:



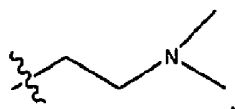
Numa outra concretização específica  $R^1$  é um grupo de fórmula:



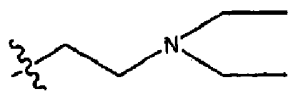
Numa outra concretização específica ainda  $R^1$  é um grupo de fórmula:



Numa outra concretização específica  $R^1$  é um grupo de fórmula:



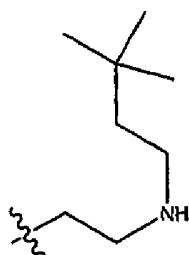
Numa outra concretização específica  $R^1$  é um grupo de fórmula:



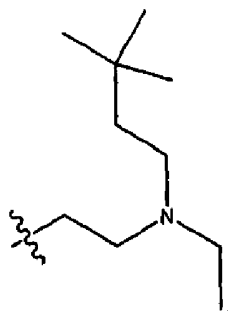
Numa outra concretização específica  $R^1$  é um grupo de fórmula:



Numa outra concretização específica  $R^1$  é um grupo de fórmula:



Numa outra concretização específica  $R^1$  é um grupo de fórmula:



Numa concretização  $R^2$  é seleccionado do grupo que consiste em H, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxialquilo e cicloalquilalquilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

Numa forma desta concretização  $R^2$  é alquilo. Numa concretização o alquilo é um alquilo  $C_1-C_{10}$ . Numa outra forma desta concretização o alquilo é um grupo alquilo  $C_1-C_6$ . Numa outra forma desta concretização  $R^2$  é seleccionado do grupo que consiste em: metilo; etilo; propilo; 2-metil-propilo, 2,2-dimetil-propilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoro-propilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; hexilo; heptilo, octilo, nonilo, e 2-metoxinonilo.

Numa forma desta concretização  $R^2$  é alcenilo. Numa forma desta concretização o alcenilo é um alcenilo  $C_1-C_{10}$ . Numa outra forma desta concretização o alcenilo é um grupo alcenilo  $C_1-C_6$ . Numa outra forma desta concretização  $R^2$  é seleccionado do grupo que consiste em: etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo but-3-enilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo e hex-5-enilo.

Numa forma desta concretização  $R^2$  é seleccionado do grupo que consiste em  $R^{11}S(O)R^{13}-$ ,  $R^{11}S(O)_2R^{13}-$ ,  $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13}-$ ,  $R^{11}SO_2N(R^{12})R^{13}-$ ,  $R^{11}N(R^{12})C(O)R^{13}-$ ,  $R^{11}N(R^{12})SO_2R^{13}-$ , e  $R^{11}N(R^{12})C(O)N(R^{12})R^{13}-$ . Numa forma desta concretização  $R^2$  é um grupo da fórmula  $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13}-$ . Numa forma desta concretização  $R^{13}$  é um alquilo  $C_1-C_6$ . Numa forma específica desta concretização  $R^{13}$  é metilo ou etilo. Numa forma desta concretização  $R^{12}$  é H ou alquilo  $C_1-C_6$ . Um valor específico

para  $R^{12}$  é H. Numa forma desta concretização  $R^{11}$  é grupo alquilo  $C_1-C_6$ . Valores específicos para  $R^{11}$  incluem *t*-butilo e propilo. Exemplos específicos de grupos deste tipo incluem:  $(CH_3)_3CCH_2CONH(CH_2)_2-$ ;  $(CH_3)_3CCONH(CH_2)_2-$ ;  $(CH_3)_3CCONH(CH_2)-$  e  $CH_3(CH_2)_2CONH(CH_2)-$ .

Valores específicos de  $R^2$  são seleccionados do grupo que consiste em: H; metilo; etoximetilo; biciclo[2.2.1]2-ilmetilo; Adamantan-2-ilmetilo; 2-metansulfanil-etilo; 2,2,2-trifluoro-etilo; propilo; 2-2-dimetil-propilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoro-propilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; but-3-enilo; but-3-inilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo; hexilo; hex-3-enilo; octilo; non-3-enilo; non-6-enilo; 2-metoxi-nonilo, 2-fenil-ciclopropilo; ciclo-hexilo;  $(CH_3)_3CCH_2CONH(CH_2)_2-$ ;  $(CH_3)_3CCONH(CH_2)_2-$ ;  $(CH_3)_3CCONH(CH_2)-$  e  $CH_3(CH_2)_2CONH(CH_2)-$ .

Numa concretização X e Y podem ser iguais ou diferentes e são seleccionados do grupo que consiste em H, halogéneo, alquilo  $C_1-C_4$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-CN$  e  $NR^7R^8$ .

Numa concretização X é H;

Numa concretização Y é H;

Numa concretização X e Y (se presentes) encontram-se nas posições 4 e 7 do anel aromático.

Numa concretização  $R^3$  é H, alquilo  $C_1-C_6$ , ou acilo. Numa outra concretização  $R^3$  é H ou alquilo  $C_1-C_4$ . Um valor específico para  $R^3$  é H;

Numa concretização  $R^4$  é H ou alquilo  $C_1-C_4$ . Um valor específico para  $R^4$  é H;

Numa concretização  $R^5$  é alquilo  $C_1-C_4$ , heteroalquilo ou acilo. Um valor específico para  $R^5$  é metilo;

Numa concretização  $R^6$  é alquilo  $C_1-C_4$ , heteroalquilo ou acilo. Um valor específico para  $R^6$  é alquilo  $C_1-C_4$ ;

Numa concretização  $R^7$  e  $R^8$  são seleccionados do grupo que consiste em H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_4-C_9$ , heterocicloalquilo  $C_4-C_9$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo e heteroarilalquilo.

Muitas, se não todas, das variáveis discutidas anteriormente podem ser opcionalmente substituídas. Se a

variável for opcionalmente substituída então numa concretização o substituinte opcional é seleccionado do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 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, -COR<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -SH, -SR<sup>5</sup>, -OR<sup>6</sup> e acilo.

Numa concretização ainda os substituintes opcionais são seleccionados do grupo que consiste em: halogéneo, =O, =S, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo, alcenilo, heteroalquilo, haloalquilo, alcinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, fenoxil, alcoxialquilo, benziloxil, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, -C(O)OR<sup>5</sup>, COOH, SH, e acilo.

Numa concretização a porção Z encontra-se na posição 5 ou 6. Numa concretização específica a porção Z encontra-se na posição 5. Numa concretização a porção Z é um grupo de fórmula -CH=CH-. Se a porção Z for um grupo deste tipo, esta encontrar-se-á de preferência na configuração "E".

Em adição aos compostos de Fórmula (I), as concretizações apresentadas relacionam-se também a sais farmacologicamente aceitáveis, pró-drogas farmacologicamente aceitáveis, e metabolitos farmacologicamente activos desses compostos, e sais farmacologicamente aceitáveis desses metabolitos. Esses compostos, sais, pró-drogas e metabolitos são, neste documento, por vezes referidos colectivamente como "agentes inibidores de HDAC" ou "inibidores de HDAC".

O invento refere-se também a composições farmacêuticas que incluem um composto do invento com um transportador, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitáveis.

Num ainda outro aspecto o presente invento proporciona um composto de fórmula (I), para usar num método de tratamento de um distúrbio causado, associado ou acompanhado por interrupções de proliferação celular e/ou angiogénese. As concretizações apresentadas referem-se também a composições farmacêuticas, compreendendo, cada uma delas, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente inibidor de HDAC das concretizações descritas com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável para o tratamento de padecimentos proliferativos de células, *e.g.*, inibição de proliferação de células cancerosas malignas, células tumorais benignas ou de outras células proliferativas.

Numa concretização o método inclui a administração de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) conforme se descreve no presente documento.

Numa concretização o distúrbio é seleccionado do grupo que consiste, sem se limitar, em cancro (*e.g.* cancro na mama, cancro no cólon, cancro na próstata, cancro no pâncreas, leucemias, linfomas, cancros nos ovários, neuroblastomas, melanoma, doenças inflamatórias/ problemas 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 perturbações do tecido nervoso, doença de Huntington e doenças infecciosas como doenças fúngicas, bacterianas e virais. Numa outra concretização o distúrbio é um distúrbio proliferativo. Numa concretização o distúrbio proliferativo é cancro. O cancro pode incluir tumores sólidos ou neoplasias hematológicas.

O invento proporciona também agentes para o tratamento de um distúrbio causado, associado ou acompanhado por interrupções da proliferação celular e/ou angiogénese incluindo um composto de fórmula (I) conforme se apresenta neste documento. Numa concretização o agente é um agente anti-cancerígeno. Numa outra concretização, o agente é um agente antiangiogénico.

Numa concretização o agente contém um composto de fórmula (Ia) ou (Ib).

O invento refere-se também à utilização de compostos de fórmula (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio causado, associado ou acompanhado por interrupções de proliferação celular e/ou angiogénese. Numa concretização o distúrbio é um problema proliferativo. Numa concretização específica o distúrbio é um cancro.

Os compostos do presente invento apresentam, surpreendentemente, baixa toxicidade, junto com uma potente actividade antiproliferativa.

Numa ainda outra concretização o invento proporciona um composto de fórmula (I), para utilizar num método de tratamento de um distúrbio, doença ou condição que possa ser tratada pela inibição de histona desacetilase.

Numa concretização o método inclui a administração de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) conforme se descreve neste documento.

Numa concretização o distúrbio é seleccionado do grupo que consiste, sem se limitar a distúrbios proliferativos (e.g. cancro); doenças neurodegenerativas incluindo a Doença de Huntington, Doenças de poliglutamina, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, Convulsões, degeneração estriatonigral, paralisia supranuclear progressiva, distonia de torção, torcicolo espasmódico e discinesia, tremor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, doença difusa do corpo de Lewy, doença de Pick, esclerose lateral primária de hemorragia intracerebral, atrofia muscular espinal, esclerose lateral amiotrófica, polineuropatia intersticial hipertrófica, retinite pigmentosa, atrofia óptica hereditária, paraplegia espástica hereditária, ataxia progressiva e síndrome Shy-Drager; doenças metabólicas incluindo diabetes tipo 2; doenças degenerativas do olho incluindo glaucoma, degeneração macular relacionada com a idade, degeneração macular míope, glaucoma rubeosico, ceratite intersticial, retinopatia diabética, degeneração da retina de anomalia de Peter, retinopatia Celofane; distrofia de Cogan; distrofia córnea; neovascularização da íris (rubeose); neovascularização da córnea; retinopatia da prematuridade; edema macular; buraco macular; Pucker macular; blefarite marginal, miopia, crescimento não maligno da conjuntiva; doenças inflamatórias e/ou problemas do sistema imunológico incluindo artrite reumatóide (RA),



osteoartrite, artrite crónica juvenil, doença de enxerto versus hospedeiro, psoríase, asma, espondiloartropatia, Doença de Crohn, doença intestinal inflamatória, colite ulcerosa, hepatite alcoólica, diabetes, síndrome de Sjogrens, esclerose múltipla, espondilite anquilosante, glomerulopatia membranosa, dor discongénica, Lúpus Eritematoso sistémico; dermatite alérgica de contacto; doença que envolve angiogénese incluindo cancro, psoríase, artrite reumatóide; distúrbios psicológicos incluindo doença bipolar, esquizofrenia, depressão e demência; Doenças Cardiovasculares incluindo insuficiência cardíaca, restenose, hipertrofia cardíaca e arteriosclerose; doenças fibróticas incluindo fibrose hepática, fibrose pulmonar, fibrose cística e angiofibroma; doenças infecciosas incluindo infecções fúngicas, tal como a *Cândida albicans*, infecções bacterianas, infecções virais, tais como *Herpes Simplex*, infecções por protozoários, tais como malária, infecção por *Leishmania*, infecção por *Trypanosoma brucei*, toxoplasmose e coccidiose, e alterações hematopoiéticas incluindo talassemia, anemia e anemia falciforme.

O invento proporciona também agentes para o tratamento de um distúrbio, doença ou condição que pode ser tratada pela inibição de histona desacetilase incluindo um composto de fórmula (I) conforme se descreve neste documento. Numa concretização o agente é um agente anti-cancerígeno.

O invento refere-se também à utilização de compostos de fórmula (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio, doença ou condição que pode ser tratada pela inibição de histona desacetilase.

O invento proporciona também um composto de fórmula (I), para utilizar num método para inibir a proliferação celular.

Ainda num outro aspecto, o invento proporciona um método de tratamento de um distúrbio neurodegenerativo num paciente incluindo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I). Numa concretização o método inclui a administração de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) conforme se descreve neste documento. Numa concretização o distúrbio neurodegenerativo é Doença de Huntington.

O invento proporciona também agentes para o tratamento de distúrbio neurodegenerativo incluindo um composto de fórmula (I) conforme se descreve neste documento. Numa concretização o agente é de preferência agente anti-doença de Huntington.

O invento refere-se também à utilização de compostos de fórmula (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio neurodegenerativo. Numa concretização o distúrbio neurodegenerativo é Doença de Huntington.

Num ainda outro aspecto o invento proporciona um composto de fórmula (I), para usar num método de tratamento de uma doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunitário num paciente. Numa concretização o método inclui a administração de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) conforme se descreve neste documento. Numa concretização a doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunitário é artrite reumatóide. Numa outra concretização a doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunitário é lúpus eritematoso sistémico.

O invento proporciona também agentes para o tratamento de doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunitário incluindo um composto de fórmula (I) conforme se apresenta neste documento.

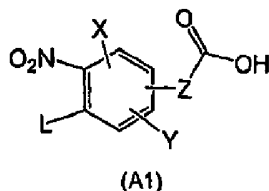
O invento proporciona também agentes para o tratamento de doença oftálmica mediada pela inibição de HDAC incluindo um composto de fórmula (I) conforme se apresenta neste documento. Numa concretização, a doença oftálmica é degeneração macular. Numa outra concretização, a doença oftálmica é glaucoma. Numa outra concretização, a doença oftálmica é degeneração da retina.

O invento refere-se também à utilização de compostos de fórmula (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunitário. Numa concretização a doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunitário é artrite reumatóide. Numa outra concretização a doença inflamatória e/ou distúrbio do sistema imunitário é lúpus eritematoso sistémico.

O invento proporciona também métodos de preparação dos compostos do invento. Numa concretização o invento

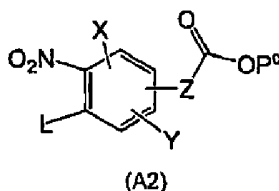
proporciona um método de síntese de compostos de fórmula I conforme se definiu anteriormente, incluindo o método:

(a) proporcionar um composto da fórmula (A1)



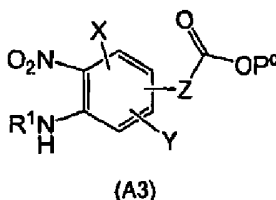
onde X, Y e Z são conforme se definiu anteriormente e L é um grupo rejeitado;

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



onde X, Y e Z são conforme se definiu anteriormente, L é um grupo rejeitado e P<sup>c</sup> é um grupo protector de carboxilo;

(c) substituir o grupo rejeitado com uma amina de fórmula R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> para produzir um composto de fórmula (A3):

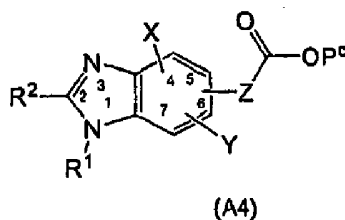


onde X, Y e Z são conforme se definiu anteriormente, R<sup>1</sup> é conforme se definiu anteriormente ou uma sua forma protegida, e P<sup>c</sup> é um grupo protector de carboxilo;

(d) fazer reagir opcionalmente o composto para funcionalizar ainda R<sup>1</sup>;

(e) efectuar a redução do grupo nitro;

(f) fazer reagir o produto reduzido com um composto de fórmula R<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>H ou um composto de fórmula R<sup>2</sup>CHO e efectuar a ciclização do produto assim produzido para produzir um composto da fórmula (A4):

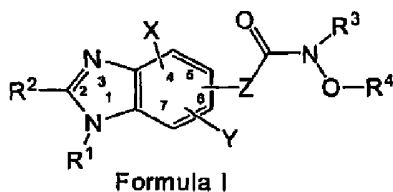


onde X, Y e Z são conforme se definiu anteriormente, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são conforme se definiu anteriormente ou suas formas protegidas, e P<sup>c</sup> é um grupo protector de carboxilo;

(g) converter o composto num composto de fórmula I;

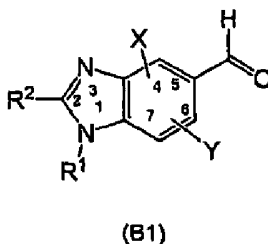
onde (d) pode ser efectuado após qualquer um de (c), (e) ou (f) e onde, ainda, (e) e (f) podem ser efectuados sequencialmente ou simultaneamente.

Num ainda outro aspecto, o invento proporciona um método de síntese de compostos de fórmula I conforme se definiu anteriormente.



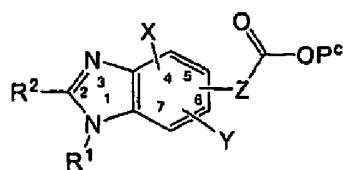
onde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, Y e Z são conforme se define anteriormente, incluindo o método:

(a) proporcionar um aldeído da fórmula (B1)



onde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, e Y são conforme se define anteriormente;

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



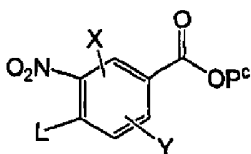
(B2)

onde  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y e Z são conforme se definiu anteriormente e  $P^c$  é H ou um grupo protector de carboxilo;

(c) converter o composto num composto de fórmula I.

Numa concretização deste método (a) inclui:

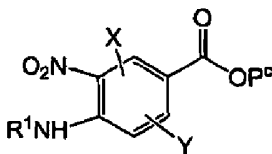
(a1) proporcionar um composto da fórmula (B3):



(B3)

onde X e Y são conforme se define anteriormente, L é um grupo rejeitado e  $P^c$  é um grupo protector de carboxilo;

(a2) substituir o grupo rejeitado com uma amina de fórmula  $R^1NH_2$  para produzir um composto da fórmula (B4):



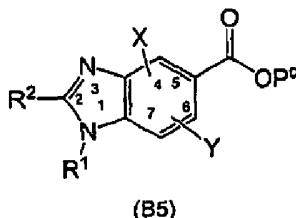
(B4)

onde X e Y são conforme se define anteriormente,  $R^1$  é conforme se define anteriormente ou uma sua forma protegida, e  $P^c$  é um grupo protector de carboxilo;

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

(a4) efectuar a redução do grupo nitro;

(a5) efectuar a reacção do produto reduzido com um composto de fórmula  $R^2CO_2H$  ou um composto de fórmula  $R^2CHO$  e efectuar a ciclização do produto assim produzido para produzir um composto da fórmula (B5):

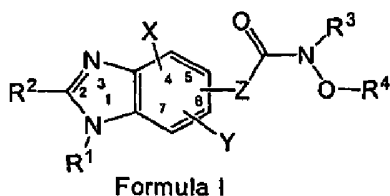


onde X e Y são conforme se define anteriormente,  $R^1$  e  $R^2$  são conforme se define anteriormente ou suas formas protegidas, e  $P^c$  é H ou um grupo protector de carboxilo;

(a6) converter o composto de fórmula (B5) no aldeído correspondente;

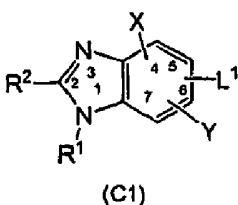
onde (a3) pode ser efectuado após qualquer um de (a2), (a4), (a5) ou (a6) e ainda onde (a4) e (a5) podem ser efectuados sequencialmente ou simultaneamente.

Num ainda outro aspecto, o invento proporciona um método de síntese de compostos de fórmula I conforme se definiu anteriormente:



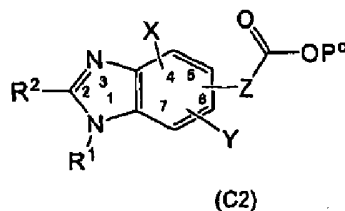
onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y e Z são conforme se define anteriormente, incluindo o método:

(a) proporcionar um composto de fórmula (C1)



onde X e Y são conforme se define anteriormente,  $R^1$  e  $R^2$  são conforme se define anteriormente ou suas formas protegidas, e  $L^1$  é um grupo rejeitado;

(b) converter o composto (C1) num composto de fórmula (C2);

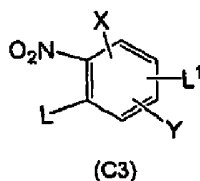


onde X, Y e Z são conforme se define anteriormente, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são conforme se define anteriormente ou suas formas protegidas, e P<sup>c</sup> é H ou um grupo protector de carboxilo;

(c) converter o composto num composto de fórmula I.

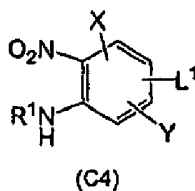
Numa forma desta concretização (a) inclui:

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



onde X e Y são conforme se define anteriormente e L e L<sup>1</sup> são grupos rejeitados;

(a2) substituir o grupo rejeitado (L) com uma amina de fórmula R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> para produzir um composto de fórmula (C4):



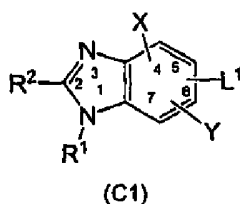
onde X e Y são conforme se define anteriormente, R<sup>1</sup> é conforme se define anteriormente ou uma sua forma protegida, e L<sup>1</sup> é um grupo rejeitado;

(a3) efectuar opcionalmente a reacção do composto para funcionalizar ainda R<sup>1</sup>;

(a4) efectuar a redução do grupo nitro;

(a5) efectuar a reacção do produto reduzido com um composto de fórmula R<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>H ou um composto de fórmula R<sup>2</sup>CHO e

efectuar a ciclização do produto assim produzido para produzir um composto da fórmula (C1):



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

### Descrição Detalhada do Invento

Neste fascículo utilizam-se vários termos bastante conhecidos para um destinatário qualificado. No entanto, para efeitos de clareza será definida uma série de termos.

Como é usado neste documento, a expressão "não substituído" significa que não existe nenhum substituinte ou que os únicos substituintes são hidrogénio.

A expressão "opcionalmente substituído" conforme é usada ao longo do fascículo denota que o grupo pode ser ou pode não ser ainda substituído ou fundido (para formar um sistema policíclico condensado) com um ou mais grupos substituintes. De preferência os grupos substituintes são um ou mais grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em halogéneo, =O, =S, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalcenilo, heterocicloalquilalcenilo, arilalcenilo, heteroarilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicicloalquilo, alcoxi-heterocicloalquilo, alcoxiarilo, alcoxi-heteroarilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, cicloalceniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalceniloxi, ariloxi, fenoxi, benziloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, arilalquilo,



heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, arilalquilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminossulfonilo, sulfinilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, aminossulfinilalquilo,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $\text{CONHR}^5$ ,  $\text{NHCOR}^5$ ,  $\text{NHCOOR}^5$ ,  $\text{NHCONHR}^5$ ,  $\text{C}(\text{=NOH})\text{R}^5$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{OR}^5$  e acilo.

"Alquilo" como grupo ou como parte de um grupo refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático linear ou ramificado, de preferência um alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ , com mais preferência alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , com maior preferência  $\text{C}_1\text{-C}_6$  a menos que se refira algo em contrário. Exemplos de substituintes alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineares ou ramificados adequados incluem metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, hexilo, e outros do género. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Alquilamino" inclui monoalquilamino e dialquilamino, a menos que se especifique. "Monoalquilamino" significa um grupo  $-\text{NH}$ -alquilo, no qual o alquilo é como se definiu anteriormente. "Dialquilamino" significa um grupo  $-\text{N}(\text{alquil})_2$ , no qual cada alquilo pode ser igual ou diferente e são cada um como se definiu anteriormente para alquilo, neste documento. O grupo alquilo é de preferência um grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ . O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Arilamino" inclui mono-arilamino e diarilamino a menos que se especifique. Mono-arilamino significa um grupo de fórmula aril-NH-, na qual arilo é conforme se define neste documento. Diarilamino significa um grupo de fórmula  $(\text{aril}_2)\text{-N-}$  onde cada arilo pode ser igual ou diferente e são cada um como se definiu neste documento para arilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Acilo" significa um grupo alquil-CO- no qual o grupo alquilo é como se descreve neste documento. Exemplos de acilo incluem acetilo e benzoilo. O grupo alquilo é de preferência um grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ . O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

"Alcenilo" como grupo ou como parte de um grupo denota um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação carbono - carbono dupla e que pode ser linear ou

ramificado possuindo, de preferência, 2-14 átomos de carbono, com mais preferência 2-12 átomos de carbono, com maior preferência 2-6 átomos de carbono, na cadeia normal. O grupo pode conter uma multiplicidade de ligações duplas na cadeia normal e a orientação em torno de cada uma é independentemente E ou Z. Exemplos de grupos alcenilo incluem, não se limitando a esses, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo e nonenilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo em ponte.

“Alcoxi” refere-se a um grupo -O-alquilo no qual alquilo é como se definiu neste documento. De preferência, o alcoxi é um alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Exemplos incluem, sem que a esses se limitem, metoxi e etoxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

“Alceniloxi” refere-se a um grupo -O-alcenilo no qual alcenilo é conforme se definiu neste documento. Os grupos alceniloxi preferidos são os grupos alceniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

“Alciniloxi” refere-se a um grupo -O-alcinilo no qual alcinilo é conforme se definiu neste documento. Os grupos alciniloxi preferidos são os grupos alciniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

“Alcoxycarbonilo” refere-se a um grupo -C(O)-O-alquilo no qual alquilo é conforme se definiu neste documento. O grupo alquilo é, de preferência, um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Exemplos incluem, sem que a esses se limitem, metoxycarbonilo e etoxycarbonilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

“Alquilsulfinilo” significa um grupo -S(O)-alquilo no qual alquilo é conforme se definiu neste documento. O grupo alquilo é, de preferência, um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Exemplos de grupos alquilsulfinilo incluem, sem que a esses se limitem, metilsulfinilo e etilsulfinilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

“Alquilsulfonilo” refere-se a um grupo -S(O)<sub>2</sub>-alquilo no qual alquilo é conforme se definiu neste documento. O grupo alquilo é, de preferência, um grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Exemplos incluem, sem que a esses se limitem, metilsulfonilo e

etilsulfonilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Alcinilo" como grupo ou como parte de um grupo significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação carbono - carbono tripla e que pode ser linear ou ramificado possuindo, de preferência, 2-14 átomos de carbono, com mais preferência 2-12 átomos de carbono, com maior preferência 2-6 átomos de carbono, na cadeia normal. Exemplos de estruturas incluem, sem que a esses se limitem, etinilo e propinilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Alquilaminocarbonilo" refere-se a um grupo alquilamino-carbonilo no qual o alquilamino é conforme se definiu neste documento. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Cicloalquilo" refere-se a um carbociclo monocíclico ou policíclico fundido ou espiro, saturado ou parcialmente saturado, contendo de preferência de 3 a 9 átomos de carbono por anel, tal como o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e outros do género, a menos que se especifique o contrário. Inclui sistemas monocíclicos tais como o ciclopropilo e o ciclo-hexilo, sistemas bicíclicos como a decalina, e sistemas policíclicos como o adamantano. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Cicloalcenilo" significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico não aromático contendo pelo menos uma ligação carbono - carbono dupla e possuindo, de preferência, 5-10 átomos de carbono por anel. Exemplos de anéis cicloalcenilo monocíclicos incluem ciclopentenilo, ciclohexenilo ou ciclo-heptenilo. O grupo cicloalcenilo pode ser substituído por um ou mais grupos substituintes. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

A discussão anterior sobre substituintes alquilo e cicloalquilo aplica-se também às porções alquilo de outros substituintes, tais como, sem limitação, substituintes alcoxi, alquilaminas, alquilcetonas, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonilo e alquiléster e outros do género.

"Cicloalquilalquilo" significa um grupo cicloalquilalquil- no qual as porções cicloalquilo e alquilo são conforme foi previamente descrito. Exemplos de grupos monocicloalquilalquilo incluem ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo e ciclo-heptilmetilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

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

"Heterocicloalquilo" refere-se a um anel monocíclico, bicíclico ou policíclico, saturado ou parcialmente saturado, contendo pelo menos um heteroátomo seleccionado de azoto, enxofre, oxigénio, de preferência de 1 a 3 heteroátomos em pelo menos um anel. Cada anel possui, de preferência, de 3 a 10 membros, com mais preferência de 4 a 7 membros. Exemplos de substituintes heterocicloalquilo adequados incluem pirrolidilo, tetra-hidrofurilo, tetra-hidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetra-hidropiraniolo, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, e 1,4-oxatiapano. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Heterocicloalcenilo" refere-se a um heterocicloalquilo conforme foi previamente descrito mas contendo pelo menos uma ligação dupla. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Heterocicloalquilalquilo" refere-se a um grupo heterocicloalquilalquilo no qual as porções heterocicloalquilo e alquilo são conforme foi previamente descrito. Exemplos de grupos heterocicloalquilalquilo incluem (2-tetra-hidrofuril)metilo, (2-tetra-hidrotiofuranil)metilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Heteroalquilo" refere-se a um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo, de preferência, de 2 a 14 átomos na cadeia, com mais preferência de 2 a 10 átomos na cadeia, dos quais um ou mais é um heteroátomo seleccionado de S, O, e N. Exemplos de heteroalquilos incluem alquiléteres, alquilaminas secundárias e terciárias, sulfuretos de alquilo, e outros do género. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Arilo" como grupo ou como uma parte de um grupo denota (i) um carbociclo (estrutura de anel possuindo átomos de

anel que são todos carbono) aromático, monocíclico ou policíclico fundido, opcionalmente substituído, possuindo de preferência de 5 a 12 átomos por anel. Exemplos de grupos arilo incluem fenilo, naftilo e outros do género; (ii) uma porção carbocíclica aromática bicíclica, parcialmente saturada, opcionalmente substituída, na qual um grupo fenilo e um grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> ou cicloalcenilo C<sub>5-7</sub> estão fundidos um no outro para formar uma estrutura cíclica, tal como tetra-hidronaftilo, indenilo ou indanilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

“Arilalcenilo” significa um grupo aril-alcenilo no qual arilo e alcenilo são conforme foi previamente descrito. Exemplos de grupos arilalcenilo incluem fenilalilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

“Arilalquilo” significa um grupo aril-alquilo no qual as porções arilo e alquilo são conforme foi previamente descrito. Os grupos arilalquilo preferidos contêm uma porção alquilo C<sub>1-5</sub>. Exemplos de grupos arilalquilo incluem benzilo, fenetilo e naftelenometilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

“Arilacilo” significa um grupo aril-acilo no qual as porções arilo e acilo são conforme foi previamente descrito. Em geral, a porção arilo encontra-se ligada à porção alquilo da porção acilo, tipicamente ao carbono terminal da porção alquilo da porção acilo. Os grupos arilacilo preferidos contêm uma porção alquilo C<sub>1-5</sub> na porção acilo. Exemplos de grupos arilacilo incluem 2-fenil-acetilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

“Heteroarilo” isolado ou como parte de um grupo refere-se a grupos que contêm um anel aromático (de preferência um anel aromático de 5 ou 6 membros) possuindo um ou mais heteroátomos como átomos de anel no anel aromático sendo os restantes átomos do anel átomos de carbono. Os heteroátomos adequados incluem azoto, oxigénio e enxofre. Os exemplos de heteroarilo incluem tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazole, benzoxazole, benzotiazole, benzisotiazole, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrole, imidazole, pirazole, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indole, isoindole, 1H-indazole, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina,

carbazole, fenantridina, acridina, fenazina, tiazole, isotiazole, fenotiazina, oxazole, iso-oxazole, furazano, fenoxazina, 2-,3- ou 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, ou 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, ou 5-isoquinolinilo, 1-, 2-, ou 3-indolilo, e 2-, ou 3-tienilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Heteroarilalquilo" significa um grupo heteroarilalquilo no qual as porções heteroarilo e alquilo são conforme foi previamente descrito. Os grupos heteroarilalquilo preferidos contêm uma porção alquilo inferior. Exemplos de grupos heteroarilalquilo incluem piridilmetilo. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

"Alquilo inferior" como grupo significa, a menos que se especifique algo em contrário, um grupo hidrocarboneto alifático que pode ser linear ou ramificado, possuindo 1 a 6 átomos de carbono na cadeia, com mais preferência de 1 a 4 átomos de carbono como por exemplo metilo, etilo, propilo (n-propilo ou isopropilo) ou butilo (n-butilo, isobutilo ou t-butilo). O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ponte.

Na fórmula (I), assim como nas Fórmulas (Ia) - (Ib) que definem subconjuntos de compostos na Fórmula (I), está apresentado um sistema de anel benzimidazole. Neste sistema de anel, existem posições substituíveis nas posições de anel 4-,5-, 6-, e 7-. Em cada uma das Fórmulas (I), (Ia) e (Ib), há uma exigência para a ligação de uma porção ácida numa das posições do anel. Esta porção ácida pode ser fornecida, sem que a esses se limite, por grupos contendo um ácido hidroxâmico ou sais derivados desse ácido que quando hidrolisados proporcionem a porção ácida. Em algumas concretizações a porção ácida pode ligar-se à posição no anel através de um grupo alquileno tal como  $-CH_2-$  ou  $-CH_2CH_2-$ , ou um grupo alcenileno tal como  $-CH=CH-$ . As posições preferidas para ligação da porção ácida são as posições 5- e 6- do anel.

Entende-se que na família de compostos de Fórmula (I) estão incluídas as formas isoméricas incluindo diastereoisômeros, enantiômeros, tautômeros, e isômeros geométricos no isômero configuracional "E" ou "Z" ou numa mistura de isômeros E e Z. Entende-se também que algumas

formas isoméricas tais como diastereoisómeros, enantiómeros e isómeros geométricos podem ser separados por métodos físicos e/ou químicos e pelos qualificados na arte.

Alguns dos compostos das concretizações apresentadas podem existir como estereoisómeros singulares, racematos e/ou misturas de enantiómeros e/ou diastereoisómeros. Pretende-se que todos esses estereoisómeros singulares, racematos e suas misturas estejam no âmbito do assunto descrito e reivindicado.

Adicionalmente, pretende-se que a Fórmula (I) cubra, quando aplicável, as formas solvatadas assim como as não solvatadas dos compostos. Assim, cada fórmula inclui compostos que possuem a estrutura indicada, incluindo as formas hidratadas assim como as não hidratadas.

Para além dos compostos da Fórmula (I), os agentes inibidores de HDAC das várias concretizações incluem sais, pró-drogas e metabolitos activos farmacologicamente aceitáveis desses compostos, e sais farmacologicamente aceitáveis desses metabolitos.

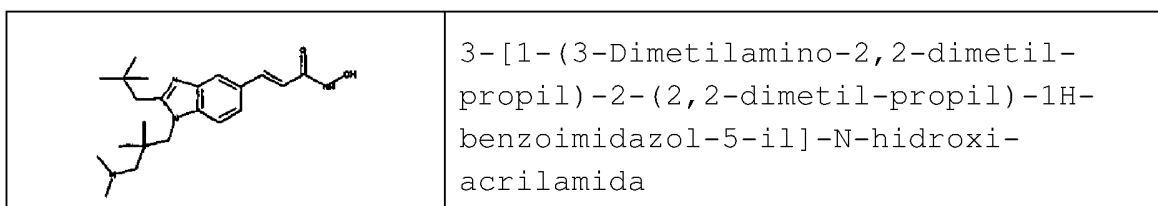
A expressão "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a sais que retêm a actividade biológica desejada dos compostos supra-identificados, e inclui sais de adição de ácidos e sais de adição de bases farmacologicamente aceitáveis. Os sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis adequados de compostos de Fórmula (I) podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou de um ácido orgânico. Exemplos desses ácidos inorgânicos são o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico e o ácido fosfórico. Os ácidos orgânicos adequados podem ser seleccionados das 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 os sais metálicos produzidos a partir de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio, alumínio e zinco e sais orgânicos produzidos a partir de bases orgânicas como a colina, a dietanolamina, a morfolina. Outros exemplos de sais orgânicos são: sais de amónio, sais quaternários tais como o sal de

tetrametilamónio; sais de adição de aminoácidos como os sais com glicina e arginina. Pode ser encontrada informação adicional sobre sais farmacologicamente aceitáveis em Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>a</sup> Edição, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. No caso de agentes que são sólidos, os qualificados na arte entendem que os compostos, agentes e sais do invento podem existir em formas cristalinas e polimórficas diferentes, as quais se pretendem que se encontrem todas no âmbito do presente invento e das fórmulas especificadas.

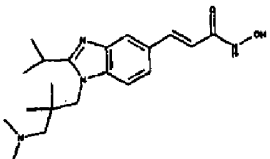
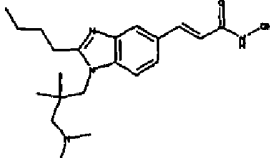
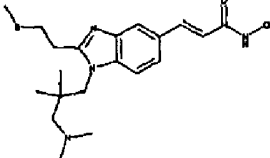
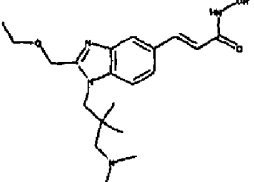
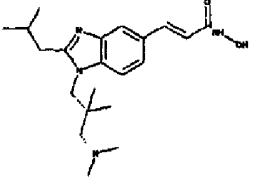
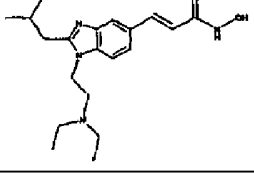
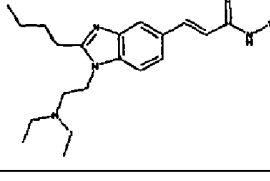
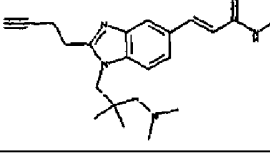
“Pró-droga” significa um composto que é conversível *in vivo* por meios metabólicos (e.g. por hidrólise, redução ou oxidação) num composto de fórmula (I). Por exemplo uma pró-droga éster de um composto de fórmula (I) contendo um grupo hidroxilo pode ser convertido por hidrólise *in vivo* numa molécula progénie. Ésteres adequados de compostos de fórmula (I) contendo um grupo hidroxilo, são por exemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-*bis*- $\beta$ -hidroxinaftoatos, gestisatos, isetionatos, di-*p*-toluoltartratos, metanossulfonatos, etanossulfonatos, benzenossulfonatos, *p*-toluenossulfonatos, ciclo-hexil-sulfamatos e quinatos. Como um outro exemplo, uma pró-droga éster de um composto de fórmula (I) contendo um grupo carboxi pode ser conversível por hidrólise *in vivo* na molécula progénie. (Exemplos de pró-drogas éster são as descritas por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987).

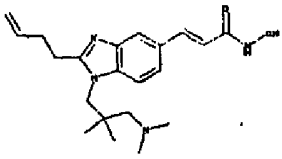
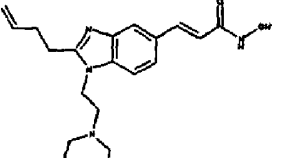
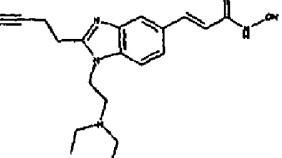
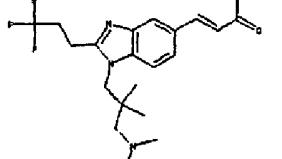
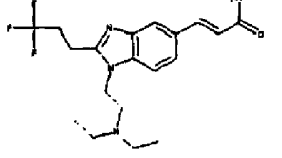
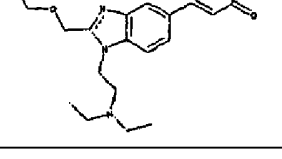
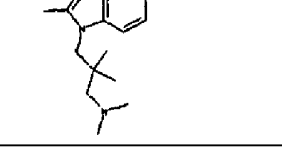
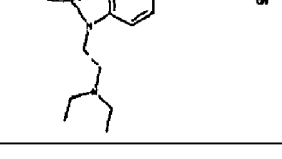
Os agentes inibidores de HDAC preferidos incluem os que possuem um valor de IC<sub>50</sub> de 10  $\mu$ M ou inferior.

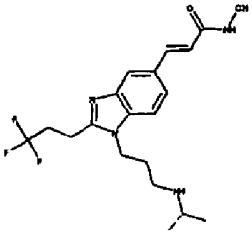
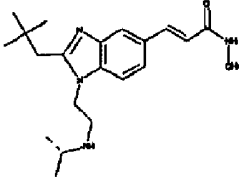
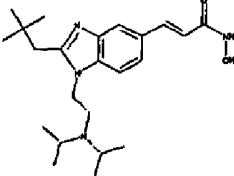
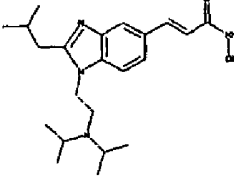
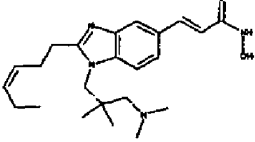
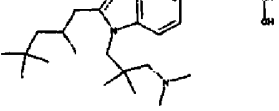
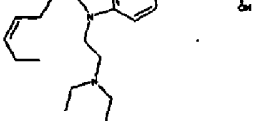
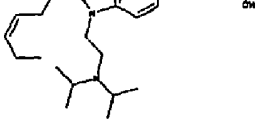
Os compostos específicos do invento incluem os seguintes:

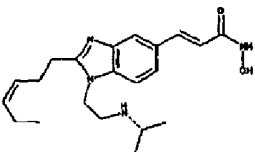
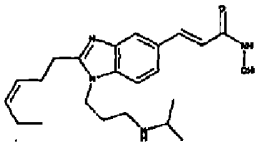
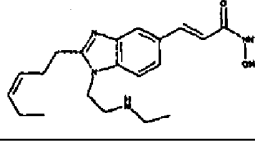
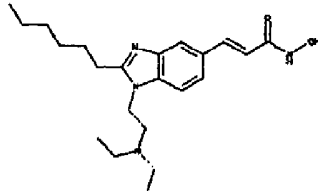
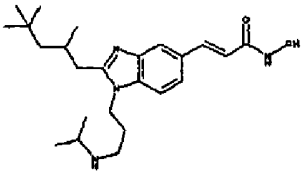
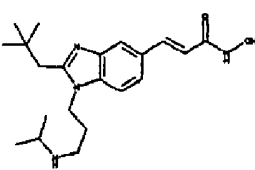
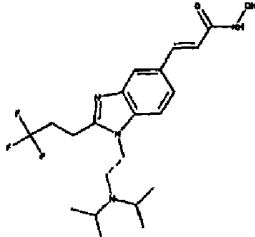
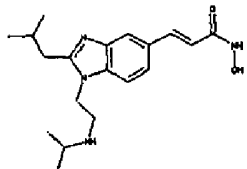


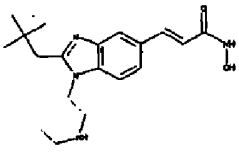
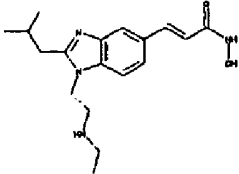
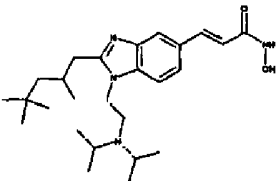
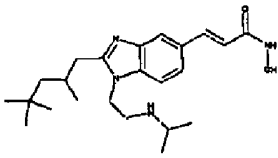
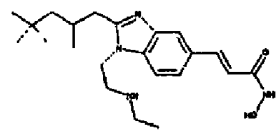
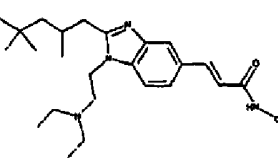
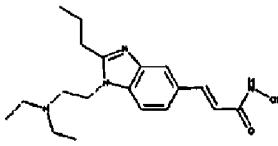
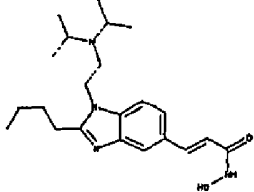
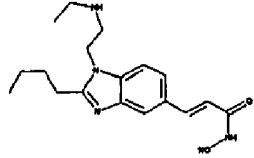


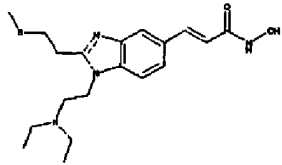
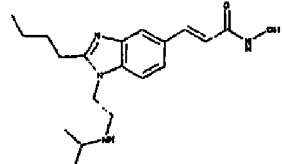
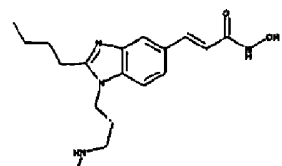
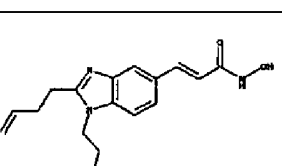
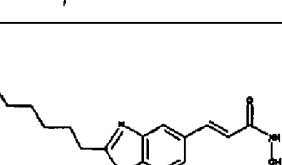
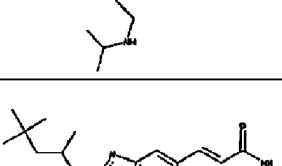
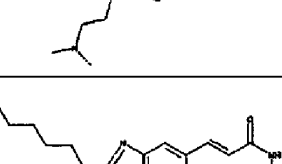
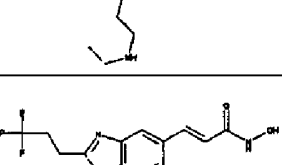
	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-Butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-Butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-But-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

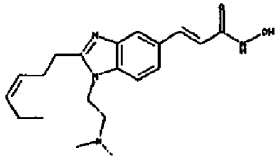
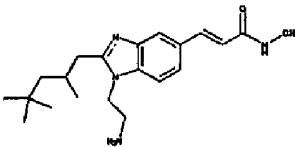
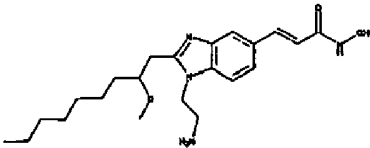
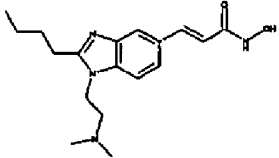
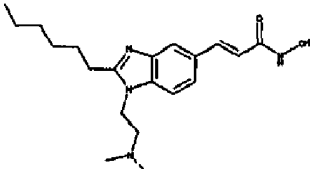
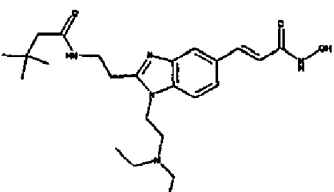
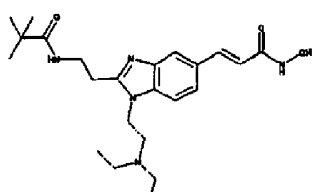
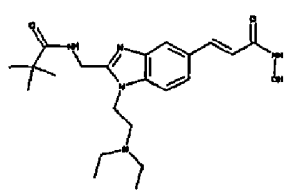
	3-[2-But-3-enil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-But-3-enil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-But-3-inil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

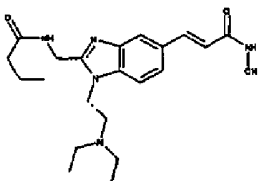
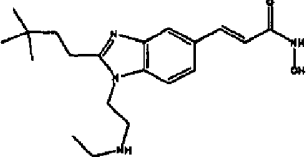
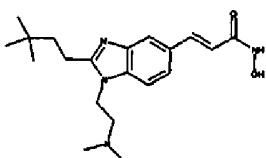
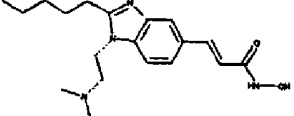
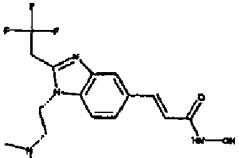
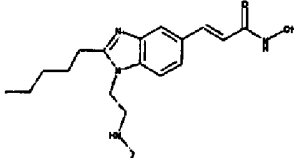
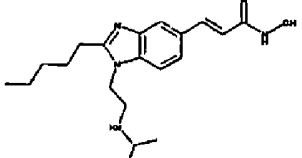
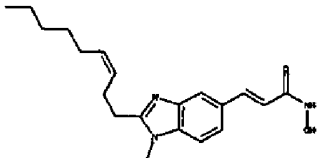
	<p>N-Hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida</p>
	<p>3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(2-Di-isopropilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(2-Di-isopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(2-Di-isopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>

	3-[2-Hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-Hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	N-Hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
	3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Di-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	N-Hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida

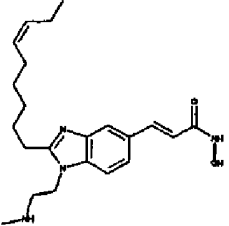
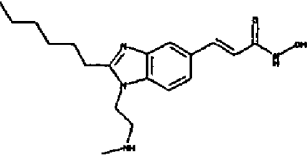
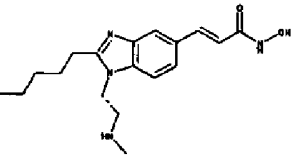
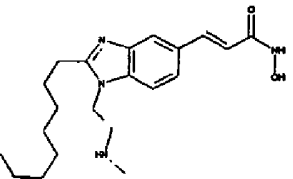
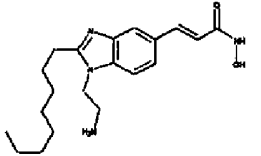
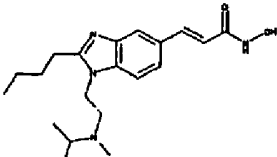
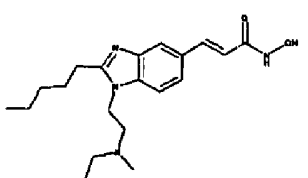
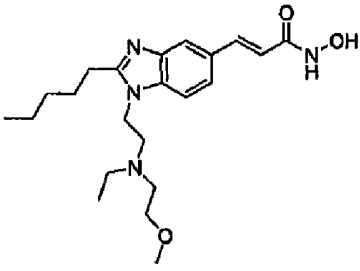
	3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Di-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
	3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-Butil-1-(2-di-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-Butil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

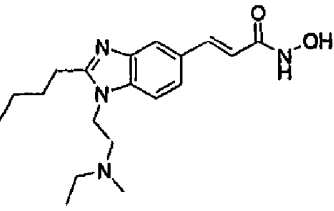
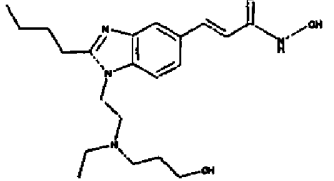
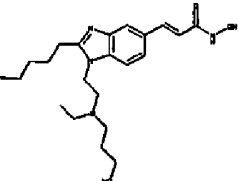
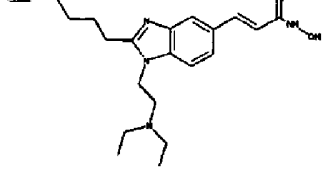
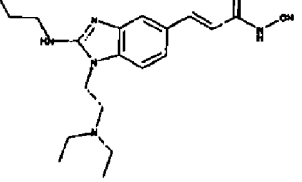
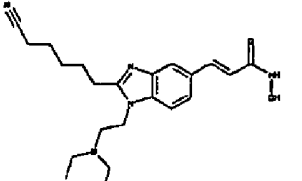
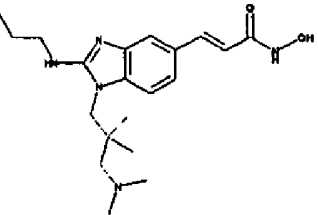
	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-Butil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-Butil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-But-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-Hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida

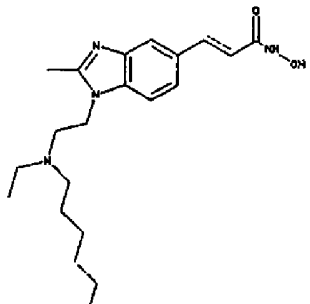
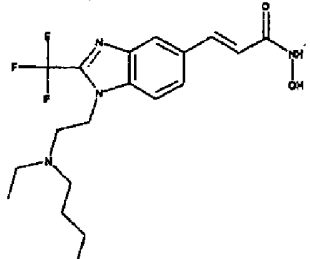
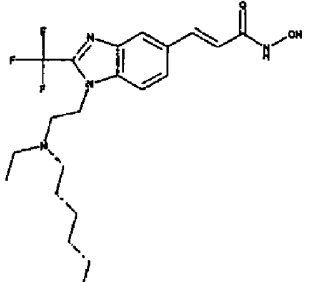
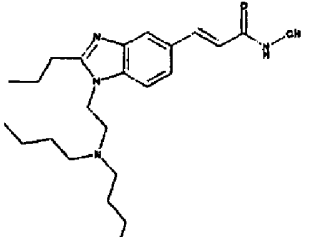
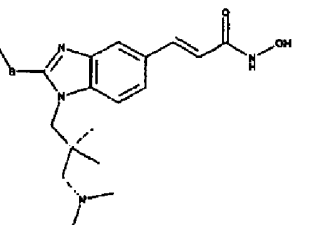
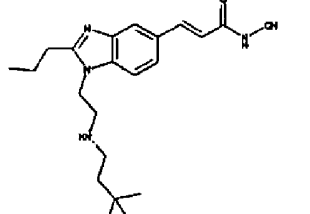
	3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Amino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Amino-etil)-2-(2-metoxi-nonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[2-Butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
	N-{2-[1-(2-Dietilamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-etil}-3,3-dimetil-butiramida
	3-{1-(2-Dietilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
	3-{1-(2-Dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida

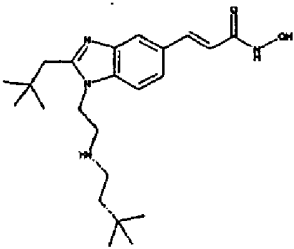
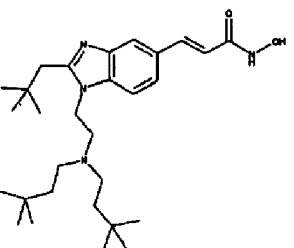
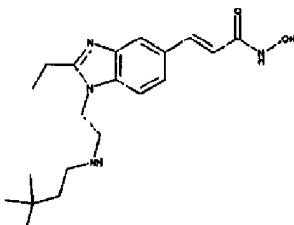
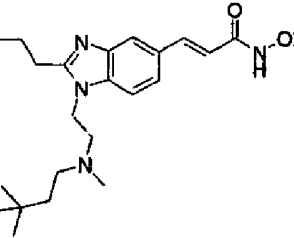
	<p>N-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-butiramida</p>
	<p>3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[2-(3,3-Dimetil-butil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida</p>
	<p>N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida</p>



	<p>N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-6-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida</p>
	<p>3-[2-Hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida</p>
	<p>N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(2-Amino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-{2-Butil-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-{1-[2-(Etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-(1-{2-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida</p>

	<p>3-{2-Butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-(2-Butil-1-{2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-(1-{2-[Etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[2-(4-Ciano-butil)-1-(2-dietil-amino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[2-(5-Ciano-pentil)-1-(2-dietil-amino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>

	<p>3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>(E)-3-(1-(2-(dibutilamino)etil)-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida</p>
	<p>3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida</p>

	<p>3-[1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-[1-{2-[Bis-(3,3-dimetil-butil)-amino]-etil}-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-etil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida</p>
	<p>3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida</p>

Os compostos apresentados são compostos de hidroxamato contendo uma porção do tipo ácido hidroxâmico num dos substituintes que podem ser inibidores de desacetilases, incluindo, sem a esses se limitarem, inibidores de histona desacetilases. Os compostos de hidroxamato podem ser adequados para prevenção ou tratamento de um distúrbio causado, associado ou acompanhado por interrupções de proliferação celular e/ou angiogénese quando usados isolados ou junto com um transportador, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável. Um exemplo de um desses distúrbios é cancro.

A administração de compostos na Fórmula (I) a humanos pode ser por qualquer um dos modos aceites para a administração entérica como a oral ou a rectal, ou por

administração parentérica como as vias subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. A injeção pode ser bolus ou via infusão constante ou intermitente. O composto activo é tipicamente incluído num transportador ou diluente farmacologicamente aceitável e numa quantidade suficiente para entregar ao paciente uma dose terapêuticamente eficaz. Em várias concretizações o composto inibidor pode ser selectivamente tóxico ou mais tóxico para as células que proliferam rapidamente, e.g. tumores cancerosos, do que para as células normais.

Conforme se utiliza neste documento, o termo "cancro" é um termo geral que pretende englobar o vasto número de condições que se caracterizam por crescimento anormal e descontrolado de células.

Antecipa-se que os compostos do invento serão úteis no tratamento de vários cancros incluindo, sem que a esses se limitem, cancros ósseos incluindo o sarcoma de Ewing, osteossarcoma, condrossarcoma e outros do género, tumores no cérebro e no SNC incluindo o neuroma acústico, neuroblastomas, glioma e outros tumores cerebrais, tumores na espinhal medula, cancros na mama incluindo adenocarcinoma ductal, carcinoma ductal metastático da mama, cancros colorectais, adenocarcinomas colorectais avançados, cancros do cólon, 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 o cancro do estômago, o cancro do esófago, o cancro do intestino delgado, o cancro no fígado, o cancro do ducto biliar extra-hepático, o tumor carcinóide gastrointestinal, cancro da vesícula biliar, cancros geniturinários incluindo cancro testicular, cancro do pénis, cancro da próstata, cancros ginecológicos incluindo o cancro cervical, o cancro do ovário, o cancro vaginal, o cancro do útero/ endométrio, cancro da vulva, o cancro trofoblástico gestacional, o cancro das trompas de Falópio, o sarcoma uterino, cancros da cabeça e pescoço incluindo o cancro da cavidade oral, o cancro do lábio, o cancro da glândula salivar, o cancro da laringe, o cancro da hipofaringe, o cancro da ortofaringe, o cancro nasal, o cancro dos seios paranasais, cancro da nasofaringe, leucemias incluindo a

leucemia infantil, a leucemia linfocítica aguda, a leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielóide crónica, leucemia de células peludas, leucemia promielocítica aguda, leucemia das células plasmáticas, eritroleucemia, mielomas, distúrbios hematológicos incluindo síndromes mielodisplásicas, distúrbios mieloproliferativos, anemia aplástica, anemia de Fanconi, macroglobulinemia de Waldenstrom, cancros do pulmão incluindo o cancro do pulmão de pequenas células, o cancro do pulmão de não - pequenas células, mesotelioma, linfomas incluindo a Doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma cutâneo das células T, linfoma periférico das células T, linfoma relacionada com SIDA, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, cancros do olho incluindo retinoblastoma, melanoma intra-ocular, cancros da pele incluindo melanoma, cancro da pele não - melanoma, carcinoma das células escamosas, cancro das células de Merkel, sarcomas dos tecidos moles tais como o sarcoma dos tecidos moles infantil, sarcoma dos tecidos moles nos adultos, sarcoma de Kaposi, cancros do sistema urinário incluindo o cancro do rim, tumor de Wilms, cancro da bexiga, cancro da uretra, e cancro de células transicionais.

Exemplos de cancros que podem ser tratados pelos compostos do presente invento são o cancro da mama, o cancro do pulmão, o cancro do ovário, o cancro da próstata, cancro da cabeça e do pescoço, o cancro renal (e.g. carcinoma das células renais), o cancro gástrico, o cancro do cólon, o cancro colorectal e o cancro do cérebro.

Exemplos de cancros que podem ser tratados pelos compostos do presente invento incluem, sem a esses se limitarem, leucemias como a eritroleucemia, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia das células T aguda e linfoma como o linfoma das células B (e.g. linfoma de Burkitt), linfoma cutâneo das células T (LCCT), e linfoma periférico das células T.

Exemplos de cancros que podem ser tratados pelos compostos do presente invento incluem tumores sólidos e neoplasias hematológicas. Numa outra concretização, os cancros preferidos que podem ser tratados com os compostos

do presente invento são o cancro do cólon, o cancro da próstata, o hepatoma e o cancro do ovário.

Numa outra concretização, exemplos de cancros que podem ser tratados com os compostos do presente invento são o cancro do pulmão das não - pequenas células, o cancro do pulmão de pequenas células e o mesotelioma.

Numa outra concretização, exemplos de cancros que podem ser tratados com os compostos do presente invento são mesonefroma/carcinoma de células claras, cancro intestinal e cancro pancreático.

Os compostos podem também ser utilizados no tratamento de um distúrbio que envolve, se relaciona ou está associado a desregulação de histona desacetilase (HDAC).

Existem muitos distúrbios que foram implicados ou se sabe serem mediados, pelo menos em parte, pela actividade de HDAC, onde se sabe que a actividade de HDAC desempenha um papel no desencadeamento do aparecimento da doença, ou cujos sintomas são conhecidos ou se revelaram ser atenuados por inibidores de HDAC. Distúrbios deste tipo que se esperaria serem passíveis de tratamento com os compostos do invento incluem, sem a esses se limitarem, os seguintes: distúrbios proliferativos (e.g. cancro); doenças neurodegenerativas incluindo a Doença de Huntington, doenças de poliglutaminas, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, Convulsões, degeneração estriatonigral, paralisia progressiva supranuclear, distonia de torção, torcicolo espasmódico e discinesia, tremor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, doença difusa do corpo de Lewis, doença de Pick, esclerose lateral primária de hemorragia intracerebral, atrofia muscular espinal, 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 de tipo 2; Doenças degenerativas do olho incluindo glaucoma, degeneração macular relacionada com a idade, degeneração macular míope, glaucoma rubeose, ceratite intersticial, retinopatia diabética, anomalia de Peter, degeneração da retina, retinopatia de celofane; distrofia de Cogan, distrofia córnea; neovascularização da íris (rubeose); neovascularização da córnea; retinopatia de prematuridade;

edema macular; Buraco macular; *pucker* macular; blefarite marginal, miopia, crescimento não maligno da conjuntiva; doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunitário incluindo a artrite reumatóide (AR), osteoartrite, artrite crónica juvenil, doença do enxerto contra hospedeiro, psoríase, asma, espondiloartropatia, Doença de Crohn, doença intestinal inflamatória, colite ulcerosa, hepatite alcoólica, diabetes, síndrome de Sjogrens, esclerose múltipla, espondilite anquilosante, glomerulopatia membranosa, dor discongénica, lúpus eritematoso sistémico, dermatite alérgica de contacto; doença que envolve angiogénese incluindo cancro, psoríase, artrite reumatóide; distúrbios psicológicos incluindo doença bipolar, esquizofrenia, depressão e demência; doenças cardiovasculares incluindo insuficiência cardíaca, restenose, hipertrofia cardíaca e arteriosclerose; doenças fibróticas incluindo fibrose hepática, fibrose pulmonar, fibrose cística e angiofibroma; doenças infecciosas incluindo infecções por fungos, como a *Candida albicans*, infecções por bactérias, infecções por vírus, como o *Herpes Simplex*, infecções por protozoários, como a malária, a infecção por *Leishmania*, a infecção por *Trypanosoma brucei*, toxoplasmose e coccidiose, e distúrbios hematopoiéticos incluindo a talassemia, a anemia e a anemia de células falciformes.

Na utilização dos compostos do invento, estes podem ser administrados em qualquer forma ou modo que torne o composto biodisponível. Um qualificado na arte da preparação de formulações pode facilmente seleccionar a forma e modo de administração correctos dependendo das características particulares do composto seleccionado, da condição a tratar, da fase da condição a tratar e de outras circunstâncias relevantes. Para mais informação referimos ao leitor *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, 19.<sup>a</sup> edição, Mack Publishing Co. (1995)

Os compostos do presente invento podem ser administrados sozinhos ou na forma de uma composição farmacêutica em combinação com um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Os compostos do invento, embora eles próprios sejam eficazes, são tipicamente formulados e administrados na forma dos seus sais farmacêuticamente



aceitáveis pois essas formas são tipicamente mais estáveis, mais facilmente cristalizadas e possuem maior solubilidade.

Os compostos são, no entanto, usados tipicamente na forma de composições farmacêuticas que são formuladas dependendo do modo de administração desejado. Como tal, numa concretização ainda o presente invento proporciona uma composição farmacêutica incluindo um composto de Fórmula (I) e um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. As composições são preparadas de modos bastante conhecidos na arte.

O invento noutras concretizações proporciona uma embalagem ou *kit* farmacêutico compreendendo um ou mais recipientes cheios de um ou mais dos componentes das composições farmacêuticas do invento. Nessa embalagem ou *kit* pode ser encontrado um conteúdo com uma dosagem unitária do(s) agente(s). Os *kits* podem incluir uma composição compreendendo um agente eficaz quer na forma de concentrados (incluindo soluções liofilizadas) que podem ser diluídos ainda antes de usar, quer podem ser proporcionados à concentração de utilização onde os frascos podem incluir uma ou mais dosagens. Convenientemente, nos *kits*, as dosagens unitárias podem ser proporcionadas em frascos esterilizados para que o médico possa usar os frascos directamente, onde os frascos terão a quantidade e concentração de agente(s) desejada. Associado a esse(s) recipiente(s) podem estar vários materiais escritos tais como instruções de utilização, ou de um boletim na forma prescrita pela agencia governamental que regula o fabrico, a utilização ou a comercialização de produtos farmacêuticos ou biológicos, boletim esse que reflecte a aprovação pela agencia de fabrico, utilização e comercialização para administração humana.

Os compostos do invento podem ser utilizados ou administrados em combinação com uma ou mais drogas adicionais que são medicamentos quimioterapêuticos ou drogas inibidoras de HDAC e/ou procedimentos (e.g. cirurgia, radioterapia) para o tratamento do distúrbio/ doenças mencionadas. Os componentes podem ser administrados na mesma formulação ou em formulações separadas. Se administrados em formulações separadas, os compostos do invento podem ser

administrados sequencialmente ou simultaneamente com a(s) outra(s) droga(s).

Em adição à possibilidade de serem administrados em combinação com uma ou mais drogas adicionais que incluem medicamentos quimioterapêuticos ou drogas inibidoras de HDAC, os compostos do invento podem ser usadas em terapia de combinação. Quando isso acontece, os compostos são administrados tipicamente em combinação uns com os outros. Assim, um ou mais dos compostos do invento podem ser administrados simultaneamente (na forma de uma preparação combinada) ou sequencialmente para atingir um efeito desejado. Isto é especialmente desejado onde o perfil terapêutico de cada composto é diferente por o efeito combinado das duas drogas fornecer um melhor resultado terapêutico.

As composições farmacêuticas deste invento 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. Exemplos de transportadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol, e outros do género), e suas misturas adequadas, óleos vegetais (tais como o azeite), e ésteres orgânicos injectáveis tais como o oleato de etilo. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pela utilização de materiais de revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões, e pela utilização de tensioactivos.

Essas composições podem também conter adjuvantes tais como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsivos, e agentes dispersantes. A prevenção da acção de microrganismos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e anti-fúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsórbico, e outros do género. Pode também ser desejável incluir agentes isotónicos tais como açúcares, cloreto de sódio, e outros do género. A absorção prolongada da forma farmacêutica injectável pode ser provocada pela inclusão dos agentes que atrasam a absorção tais como o monoestearato de alumínio e a gelatina.

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

As formulações injectáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias ou incorporando agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou noutro meio injectável estéril imediatamente antes de usar.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Nessas formas sólidas de dosagem, o composto activo é misturado com pelo menos um excipiente ou transportador inerte, farmacologicamente aceitável, tal como o citrato de sódio ou o fosfato de dicálcio e/ou a) agentes de preenchimento ou extensores como amidos, lactose, sucrose, glucose, manitol e ácido silícico, b) aglutinantes como por exemplo carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sucrose, e acácia, c) humectantes como o glicerol, d) agentes de desintegração tais como o ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes retardadores de solução como a parafina, f) aceleradores de absorção como os compostos de amónia quaternária, g) agentes molhantes como, por exemplo, álcool cetílico, e monoestearato de glicerol, h) absorventes como o caulino e a argila de bentonite, e i) lubrificantes como o 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 tamponizantes.

As composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser utilizadas como carga em cápsulas preenchidas de gelatina mole e dura usando excipientes como a lactose ou açúcar do leite assim como polietilenoglicóis de elevado peso molecular e outros do género.

As formas de dosagem sólida de comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros como revestimentos entéricos e

outros revestimentos bastante conhecidos na arte de formulação farmacêutica. Podem conter opcionalmente agentes de opacidade e podem também ser de composição que liberte apenas o(s) componente(s) activo(s), ou de preferência, numa determinada parte do tracto intestinal, opcionalmente, num modo retardado. Exemplos de composições de incorporação 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 como matrizes de polímeros, lipossomas e microesferas.

Os compostos activos podem também estar em forma micro-encapsulada, se adequado, com um ou mais dos excipientes supra-mencionados.

As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Em adição aos compostos activos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes usados vulgarmente na arte como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsionantes como o álcool etílico, o álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de sementes de algodão, de amendoim, milho, gérmen, azeitona, rícino e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidro-furfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácidos gordos de sorbitano e suas misturas.

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

As suspensões podem conter, em adição aos compostos activos, agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois iso-estearílicos etoxilados, polioxietileno-sorbitol 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, de preferência, supositórios que podem ser preparados misturando os compostos deste invento com excipientes ou transportadores não irritantes adequados como a manteiga de cacau, polietilenoglicol ou uma cera de supositório que são sólidos à temperatura ambiente mas líquidos à temperatura do corpo e portanto fundem no recto ou na cavidade vaginal e libertam o composto activo.

As formas de dosagem para a administração tópica de um composto deste invento incluem pós, emplastos, aerossóis, pomadas e inalantes. O composto activo é misturado em condições estéreis com um transportador farmacologicamente aceitável e quaisquer conservantes necessários, tampões ou propelentes que possam ser exigidos.

A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" é uma quantidade suficiente para produzir resultados benéficos ou desejados. Uma quantidade eficaz pode ser administrada numa ou em mais administrações. Uma quantidade eficaz é tipicamente suficiente para remediar, melhorar, estabilizar, inverter, retardar ou atrasar a progressão do estado da doença. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser facilmente determinada por um médico assistente através da utilização de técnicas convencionais e da observação dos resultados obtidos em circunstâncias análogas. Na determinação da quantidade terapeuticamente eficaz devem ser considerados vários factores incluindo, sem a esses se limitarem, a espécie de animal, o seu tamanho, idade e saúde geral, a condição específica envolvida, a gravidade da condição, a resposta do paciente ao tratamento, o composto administrados em particular, o modo de administração, a biodisponibilidade da preparação administrada, o regime de dosagem seleccionado, a utilização de outras medicações e outras circunstâncias relevantes.

Uma dosagem preferida será no intervalo de cerca de 0,01 a 300 mg por quilograma de peso corporal por dia. Uma dosagem mais preferida será no intervalo de 0,1 a 100 mg por quilograma de peso corporal por dia, mais preferencialmente de 0,2 a 80 mg por quilograma de peso corporal por dia, ainda mais preferencialmente 0,2 a 50 mg por quilograma de

peso corporal por dia. Uma dose adequada pode ser administrada em múltiplas sub-doses por dia.

Conforme se discutiu atrás, os compostos das concretizações apresentadas inibem histona desacetilase. A actividade enzimática de uma histona desacetilase pode ser medida usando 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 interage e/ou reduz a actividade de mais do que uma histona desacetilase conhecida na célula, que pode ser da mesma classe de histona desacetilase ou de classe diferente de histona desacetilase. Em algumas outras concretizações, o inibidor de histona desacetilase interage e reduz a actividade de predominantemente uma histona desacetilase, por exemplo HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3 ou HDAC-8, que pertence à Classe I de enzimas HDAC [De Ruijter A.J.M. *et al*, *Biochem. J.*, 370, 737-749 (2003)]. As HDAC podem também direccionar-se para substratos não histona para regular uma variedade de funções biológicas implicadas em patogénese de doenças. Estes substratos não histona incluem Hsp90,  $\alpha$ -tubulina, p53, NF $\kappa$ b e HIF1 $\alpha$  [Drummond *et al.*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45:495 (2004)]. Determinados inibidores de histona desacetilase preferidos são os que interagem com e/ou reduzem a actividade de uma histona desacetilase que está envolvida em tumorigénese, e esses compostos podem ser úteis para o tratamento de doenças proliferativas. Exemplos dessas doenças ou condições proliferativas de células incluem cancro (incluem quaisquer metástases), psoríase, e distúrbios proliferativos de células de músculo liso como a restenose. Os compostos do invento podem ser particularmente úteis para o tratamento de tumores como o cancro da mama, o cancro do cólon, o cancro do pulmão, o cancro do ovário, o cancro da próstata, cancro da cabeça e pescoço, ou cancro renal, gástrico, pancreático e cancro do cérebro assim como neoplasias hematológicas como linfomas e leucemias. Além disso, os compostos do invento podem ser úteis para tratar uma doença proliferativa que seja refractária ao tratamento com outros quimioterapêuticos; e para tratar condições hiperproliferativas como as leucemias, a psoríase e a restenose. Em outras concretizações, os compostos deste invento podem ser utilizados para tratar condições pré-

cancerosas ou hiperplasia incluindo polipose adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos, displasia mielóide, displasia endometrial, hiperplasia endometrial com atipia, displasia cervical, neoplasia intra-epitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas da laringe, ceratose actínica e solar, ceratose seborreica e ceratoacantoma. Numa concretização preferida, exemplos de condições pré-cancerosas ou hiperplasia que podem ser tratadas pelos compostos deste invento são polipose adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos colónicos e displasia mielóide.

Além disso, compostos das várias concretizações divulgadas neste documento podem ser úteis para tratar doenças neurodegenerativas e doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunológico.

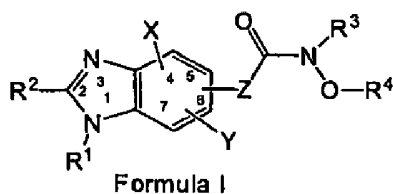
Numa concretização, o distúrbio é seleccionado do grupo que consiste em cancro, doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunitário (e.g., artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico), angiofibroma, doenças cardiovasculares, doenças fibróticas, diabetes, doenças auto-imunes, doença neurodegenerativa crónica e aguda como a doença de Huntington, doença de Parkinson, interrupções de tecido nervoso e doenças infecciosas como as infecções por fungos, bactérias e vírus. Numa outra concretização o distúrbio é um distúrbio proliferativo. Numa ainda outra concretização, o distúrbio proliferativo é cancro.

Os inibidores de histona desacetilase do invento possuem efeitos antiproliferativos significativos e promovem a diferenciação, a detenção do ciclo celular na fase G1 ou G2 e induzem a apoptose.

### **Síntese de Inibidores de Desacetilase**

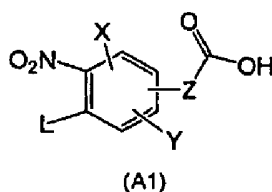
O presente invento proporciona também várias vias de síntese para sintetizar os compostos do invento.

Numa concretização, o método de síntese de compostos de fórmula I conforme foi definido anteriormente

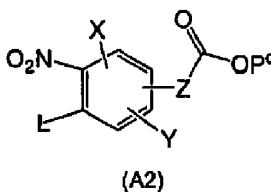


inclui:

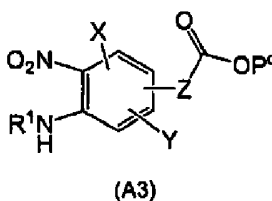
(a) proporcionar um composto da fórmula (A1):



(b) proteger o grupo carboxilo para produzir um composto da fórmula (A2):



(c) substituir o grupo rejeitado com uma amina de fórmula  $R^1NH_2$  para produzir um composto da fórmula (A3):

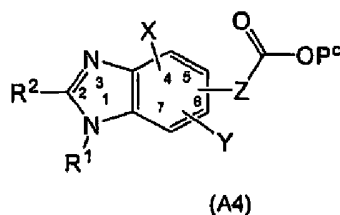


(d) efectuar opcionalmente a reacção do composto para funcionalizar ainda  $R^1$

(e) efectuar a redução do grupo nitro;

(f) efectuar a reacção do produto reduzido com um composto de fórmula  $R^2CO_2H$  ou um composto de fórmula  $R^2CHO$  e efectuar a ciclização do produto assim produzido para produzir um composto da fórmula (A4):





(g) converter o composto num composto de fórmula I;

onde (d) pode ser efectuado após qualquer um de (c), (e) ou (f) e ainda onde (e) e (f) podem ser efectuados sequencialmente ou simultaneamente.

A sequência de reacção utilizada atrás utiliza tipicamente um grupo protector de carboxilo. A expressão "grupo protector" refere-se a um grupo químico que exhibe as seguintes características: 1) reage selectivamente com a funcionalidade desejada com bom rendimento para originar um substrato protegido que é estável para as reacções planeadas para as quais se deseja a protecção; 2) é removível selectivamente do substrato protegido para produzir a funcionalidade desejada; e 3) é removível com bom rendimento por reagentes compatíveis com o(s) outro(s) grupo(s) funcionais presentes ou criados nessas reacções planeadas. Exemplos de grupos protectores adequados podem ser encontrados em Greene *et al.* (1991) *Protective Groups In Organic Synthesis*, 2.<sup>a</sup> Ed. (John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque). Podem ser utilizados vários grupos protectores de carboxilo bastante conhecidos e a metodologia escolhida para ligar o grupo protector dependerá da escolha do grupo protector a utilizar como será perfeitamente entendido por um destinatário qualificado na arte. Numa concretização, o grupo protector é um grupo protector alquilo para formar o éter. Estes podem ser produzidos de várias maneiras, no entanto verifica-se tipicamente que podem ser facilmente acedidos via reacção do ácido livre com um álcool em condições ácidas. Um exemplo de um álcool adequado para esta finalidade é o metanol, no entanto podem também ser usados outros álcoois como o etanol, propanol, butanol e outros do género.

A sequência de reacção detalhada atrás também tira proveito de um grupo rejeitado localizado convenientemente na matéria - prima para facilitar a reacção com a amina em (b). Um grupo rejeitado é um grupo químico que é facilmente

substituído pela porção química de entrada desejada. Nesse sentido, em qualquer situação a escolha do grupo rejeitado dependerá da capacidade do grupo particular ser substituído pela porção química de entrada. Os grupos rejeitados adequados são bastante conhecidos na arte, ver por exemplo, "Advanced Organic Chemistry" Jerry March 4.<sup>a</sup> Edição. Pág. 351-357, Oak Wick and Sons NY (1997). Exemplos de grupos rejeitados adequados incluem, sem que a esses se limitem, halogéneo, alcoxi (tal como etoxi, metoxi), sulfonilo, arilsulfonilo opcionalmente substituído e outros do género. Exemplos específicos incluem cloro, iodo, bromo, flúor, etoxi, metoxi, metilsulfonilo, triflato e outros do género. Prefere-se que o grupo rejeitado seja cloro ou bromo. A substituição do grupo rejeitado é efectuada tipicamente por reacção do composto que contém o grupo rejeitado com um nucleófilo tal como uma amina que sofre substituição nucleofílica aromática para substituir o grupo rejeitado. Isto envolve tipicamente a reacção do composto que contém o grupo rejeitado num solvente não interferente com um excesso de amina. A amina pode variar e é tipicamente escolhida para proporcionar o padrão de substituição apropriado após a substituição do grupo rejeitado. A reacção de substituição pode ser também catalisada por qualquer um de muitos catalisadores bem conhecidos na arte tais como paládio, cobre e outros do género.

Em algumas concretizações, pode desejar-se depois funcionalizar ainda o grupo  $R^1$  introduzido na substituição nesta fase ou numa fase posterior na síntese. Isto pode ser conseguido de muitas maneiras, dependendo da funcionalidade exacta do grupo  $R^1$  introduzido. Por exemplo, se o grupo  $R^1$  contém um grupo NH então pode ainda reagir com outros agentes para adicionar mais funcionalidades. Por exemplo este pode reagir com um ácido, um cloreto ácido ou um anidrido ácido em condições padrão para introduzir uma ligação amida. Em alternativa, este pode reagir com um aldeído em condições redutoras (aminação redutiva) para formar uma alquilamina (via imina). Em alternativa, este pode reagir com um agente de alquilação como um halogeneto de alquilo para produzir a amina alquilada correspondente. A amina pode também reagir com um cloreto de aril- ou alquilsulfonilo para introduzir um grupo aril- ou alquilsulfonilo na amina. Também pode acontecer que a amina

introduzida esteja numa forma protegida, caso em que se pode necessitar de remover o grupo protector da amina em condições padrão antes das modificações discutidas atrás serem efectuadas. Se isso for efectuado, o grupo protector é normalmente removido em condições padrão (dependendo da natureza exacta do grupo protector) e, em seguida, reage como se discutiu acima.

A sequência de reacção envolve uma redução do grupo nitro. A redução do grupo nitro pode ser efectuada usando qualquer técnica bastante conhecida na arte. Por exemplo, pode ser reduzido usando agentes redutores fortes tais como o  $\text{LiAlH}_4$  ou o  $\text{NaBH}_4$  (tipicamente num solvente alcoólico). Isso pode também ser conseguido por reacção com trifenilfosfina em água ou por reacção com  $\text{SnCl}_2$  ou  $\text{Zn}$  (tipicamente num solvente alcoólico ou ácido acético ou uma sua combinação). A redução pode ser realizada em qualquer solvente adequado embora seja efectuada normalmente num solvente hidroxílico como o metanol ou o etanol na presença de ácido acético.

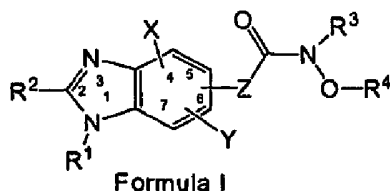
O processo depois envolve normalmente a reacção da porção nitro reduzida com um grupo carboxilo ou com um aldeído para produzir um produto que depois é ciclizado para produzir o produto cíclico. Isto envolve tipicamente a adição de uma quantidade estequiométrica do grupo carboxilo ou do aldeído para uma solução da diamina em condições de reacção adequadas. Essas condições induzem tipicamente a desidratação do produto de reacção tal como o aparelho de Dean e Stark ou a presença de um agente de acoplamento como o DCC.

A redução da porção nitro para produzir um produto reduzido e a reacção do produto reduzido com uma porção carbonilo (ácido ou aldeído) seguido de ciclização intramolecular podem ser efectuadas de forma sequencial ou podem ser efectuadas simultaneamente numa operação num único reactor:

A síntese envolve a conversão dos compostos assim formados nos compostos do invento. Isto pode ser efectuado de várias maneiras mas é conseguido de forma mais conveniente por reacção com cloridrato de hidroxilamina para produzir o ácido hidroxâmico livre. A entrada para outras espécies de ácido hidroxâmico no âmbito do invento pode ser

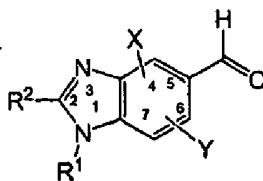
facilmente conseguida através da utilização de diferentes derivados de hidroxilamina.

Numa outra concretização o método de síntese de compostos de fórmula I conforme se definiu acima



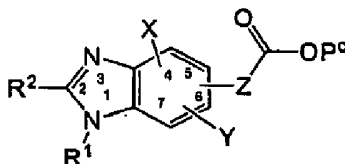
inclui:

- (a) proporcionar um aldeído da fórmula (B1)



**(B1)**

(b) submeter o aldeído a reacção com um agente de olefinação correctamente substituído para produzir um composto de fórmula (B2)



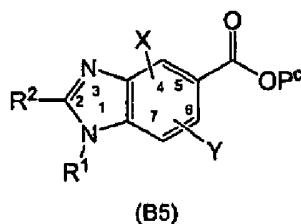
- (c) converter o composto num composto de fórmula I.

Esta sequência utiliza uma olefinação para introduzir a funcionalidade desejada no anel de seis membros. O agente de olefinação usado pode ser qualquer agente de olefinação bem conhecido na arte. Numa concretização o agente de olefinação é um reagente de Wittig (um ilido ou fosforano de fósforo). Os reagentes deste tipo são facilmente acedidos por reacção de um sal de fosfónio com uma base. Numa outra concretização o agente de olefinação é um reagente de Horner Emmons ou de Wadsworth Emmons que é um ilido de fosfonato  $(RO)_2P(O)-CH_2R$  que pode ser facilmente acedido via reacção de Arbuzov. Em cada um destes exemplos, a reacção é efectuada em condições padrão. A selecção criteriosa do reagente permite uma grande variedade de produtos a aceder.

Como com a sequência anterior, o produto é então convertido nos compostos do invento usando as técnicas descritas acima.

O aldeído usado como matéria-prima na sequência descrita acima pode ser fornecido usando qualquer metodologia bem conhecida na arte. Numa concretização o aldeído é produzido:

(1) proporcionando um composto da fórmula (B3) conforme foi descrito acima



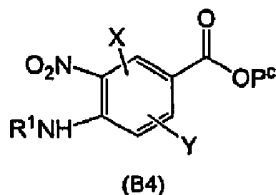
(2) convertendo o composto no aldeído.

O composto (B5) pode ser convertido no aldeído via uma variedade de técnicas bem conhecidas na arte. Numa concretização a conversão inclui, primeiro, a redução do grupo carbonilo protegido até ao álcool seguido de oxidação do álcool. A redução do grupo carboxilo pode ser efectuada usando qualquer técnica bem conhecida na arte. Por exemplo, esta pode incluir o tratamento do grupo carboxilo protegido com um agente redutor forte como o DIBAL, o  $\text{LiAlH}_4$ , o  $\text{LiBH}_4$ , boro-hidreto de trimetil-lítio, o  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  (em refluxo de THF) e trietoxissilano num solvente não - interferente. Em alternativa, em vez de reduzir o grupo carboxilo protegido de seguida até ao álcool, este pode ser selectivamente reduzido directamente até ao aldeído usando condições padrão.

Uma vez obtido o álcool, este pode ser oxidado até ao aldeído usando várias técnicas bem conhecidas na arte. Isto pode envolver a reacção do álcool com oxidantes como o dicromato ácido, o  $\text{KMnO}_4$ , o  $\text{Br}_2$ , o  $\text{MnO}_2$ , o tetróxido de ruténio e outros do género. A reacção pode também ser efectuada utilizando reagente de Jones. A conversão pode também ser efectuada por desidrogenação catalítica ou por reacção com agentes como a N-bromosuccinimida ou compostos afim. Essas condições de oxidação são tipicamente efectuadas em condições padrão.

O composto de fórmula (B5) pode ser fornecido de qualquer modo bastante conhecido na arte. Numa concretização, proporcionar o composto de fórmula (B5) inclui:

- (1) proporcionar um composto de fórmula (B4):



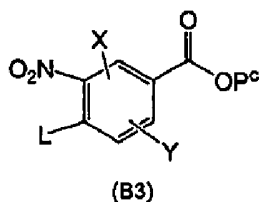
- (2) reduzir o grupo nitro;

(3) fazer reagir o produto reduzido com um composto de fórmula  $R^2CO_2H$  ou um composto de fórmula  $R^2CHO$  e submeter o produto assim obtido a ciclização para produzir (B5).

A redução do composto nitro e a reacção do produto reduzido assim obtido seguido de ciclização são efectuadas tipicamente usando as metodologias discutidas acima.

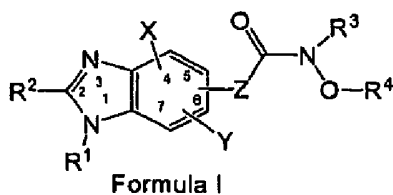
Proporcionar um composto de fórmula (B4) inclui geralmente:

- (1) proporcionar um composto da fórmula (B3):

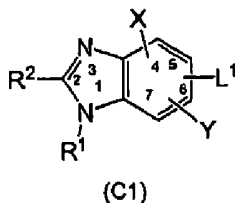


(2) substituir o grupo rejeitado com uma amina de fórmula  $R^1NH_2$  para produzir um composto da fórmula (B4): a reacção da amina para substituir o grupo rejeitado ocorre tipicamente na presença de uma base. Pode ser utilizada qualquer base adequada com os exemplos de bases adequadas incluindo aminas terciárias impedidas, carbonatos de metais alcalino-terrosos e qualquer base inorgânica que seja compatível com o grupo carboxílico protegido a título de exemplo. Bases específicas incluem carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio e bicarbonato de potássio.

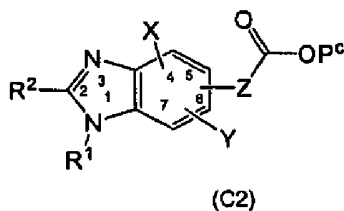
Numa outra concretização, proporciona-se um método de síntese de compostos de fórmula I conforme se definiu acima



(a) proporcionar um composto da formula (C1)



(b) converter o composto de fórmula (C1) num composto de fórmula (C2);

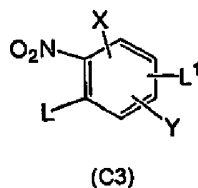


(c) converter o composto num composto de fórmula I.

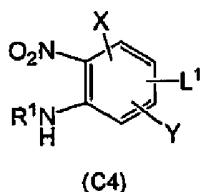
A conversão do composto de fórmula (C1) num composto de fórmula (C2) pode ser efectuada usando qualquer uma de uma vasta gama de condições bem conhecidas na arte. Em geral, pode ser usada qualquer reacção de substituição electrofílica aromática para introduzir a funcionalidade pretendida. Um exemplo de uma reacção adequada é uma reacção de Heck.

O composto de fórmula (C1) pode ser proporcionado (1) fornecendo um composto de fórmula (C4) e convertendo um composto de fórmula (C4) num composto de fórmula (C1). Isto envolve tipicamente (a4) a redução do grupo nitro para produzir um produto reduzido e a reacção do produto reduzido com um composto de fórmula  $R^2CO_2H$  ou um composto de fórmula  $R^2CHO$  seguido de ciclização intramolecular do produto assim obtido para produzir um composto de fórmula (C1). Estes processos são efectuados tipicamente usando a metodologia conforme se descreveu acima.

O composto de fórmula (C4) é proporcionado tipicamente fornecendo um composto da fórmula (C3):



e substituindo o grupo rejeitado (L) com uma amina de fórmula  $R^1NH_2$  para produzir um composto da fórmula (C4):



A reacção de substituição é efectuada tipicamente usando a metodologia discutida acima.

Os agentes de várias concretizações podem ser preparados usando vias reaccionais e esquemas de síntese como as descritas a seguir, usando as técnicas disponíveis na arte usando matérias - primas que estão facilmente disponíveis. A preparação de compostos particulares das concretizações está descrita detalhadamente nos exemplos que se seguem, mas o especialista na matéria reconhecerá que as reacções químicas descritas podem ser facilmente adaptadas para preparar muitos outros agentes das várias concretizações. Por exemplo, a síntese de compostos não exemplificados pode ser realizada com sucesso através de modificações óbvias para os especialistas na matéria, e.g. protegendo correctamente os grupos interferentes, mudando para outros reagentes adequados conhecidos na arte, ou efectuando modificações rotineiras nas condições de reacção. Em T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3.<sup>a</sup> Edição, John Wiley & Sons, 1991, pode ser encontrada uma lista de grupos protectores adequados. Em alternativa, reconhecer-se-á que outras reacções apresentadas neste documento ou conhecidas na arte possuem aplicabilidade na preparação de outros compostos das várias concretizações.



Os reagentes úteis para sintetizar compostos podem ser obtidos ou preparados de acordo com técnicas conhecidas na arte.

Nos exemplos descritos a seguir, todas as temperaturas na descrição que se segue são em graus Célsius, a menos que se indique algo em contrário e todas as partes e percentagens são em peso, a menos que se indique algo em contrário.

Várias matérias-primas e outros reagentes foram adquiridos a fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Company ou Lancaster Synthesis Ltd., e usados sem outra purificação, a menos que se indique algo em contrário. O tetra-hidrofurano (THF) e a N,N-dimetilformamida (DMF) foram adquiridos à Aldrich em garrafas SureSeal e foram usados conforme foram recebidos. Todos os solventes foram purificados usando métodos padrão na arte, a menos que se indique algo em contrário.

As reacções apresentadas mais à frente foram realizadas numa pressão positiva de azoto, árgon ou com um tubo de secagem, à temperatura ambiente (a menos que se declare algo em contrário), em solventes anidros, e foram adaptados septos de borracha aos balões de reacção para a introdução de substratos e reagentes via seringa. Os materiais de vidro foram secos em forno e/ou secos com calor. A cromatografia de camada fina analítica foi realizada sobre placas de sílica gel 60F 245 apoiadas em vidro (E Merck (0,25 mm)) e eluída com as razões (v/v) de solventes adequadas. As reacções foram examinadas por TLC e terminadas conforme se julgou pelo consumo da matéria - prima.

As placas de TLC foram visualizadas por absorção de UV ou com um reagente de pulverização p-anisaldeído ou reagente ácido fosfomolíbico (Aldrich Chemical, 20% em peso em etanol) que foi activado com calor, ou por coloração em câmara de iodo. Foram efectuadas transformações duplicando tipicamente o volume de reacção com o solvente de reacção ou solvente de extracção e depois lavando com as soluções aquosas indicadas usando 25% em volume do volume de extracção (salvo indicação em contrário). As soluções de produto foram secas sobre sulfato de sódio anidro antes da filtração, e a evaporação do solvente foi sob pressão reduzida num evaporador rotativo e referido como solventes

removidos em vácuo. A cromatografia de coluna *flash* [Still *et al*, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] foi conduzida usando sílica gel 60 (Merck KGaA, 0,040-0,063 mm, 230-400 mesh ASTM) e uma razão de sílica gel : material bruto de cerca de 20:1 a 50:1, a menos que seja indicado algo em contrário. A hidrogenólise foi efectuada à pressão indicada ou à pressão ambiente.

Os espectros de RMN foram registados num espectrómetro Bruker AVANCE 400 funcionando a 400 MHz para  $^1\text{H}$  RMN e a 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ -RMN. Os espectros de RMN foram obtidos na forma de soluções de  $\text{CDCl}_3$  (indicados em ppm), usando clorofórmio como padrão de referência (7,26 ppm e 77,14 ppm) ou  $\text{CD}_3\text{OD}$  (3,3 e 49,3 ppm), ou  $\text{DMSO}-d_6$  (2,50 e 39,5 ppm) ou um padrão interno de tetrametilsilano (0,00 ppm) quando adequado. Foram utilizados outros solventes de RMN conforme foi necessário. Quando se indicam multiplicidades de pico, são utilizadas as seguintes abreviações: s = singleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete, br = alargado, dd = duplete de dupletos, dt = duplete de tripletos. As constantes de acoplamento, quando dadas, são indicadas em Hertz.

Os espectros de massa foram obtidos usando LC/MS em ESI ou em APCI. Todos os pontos de fusão são não corrigidos.

Todos os produtos finais tiveram pureza superior a 90% (por HPLC a comprimentos de onda de 245 nm e/ou 220 nm). Condições de HPLC analítica para verificação de pureza: coluna IS de 4,6 × 20mm com Xterra® RP18 3,5  $\mu\text{m}$ ; 2,0 ml/min, gradiente 5-65% de B durante 4 min, depois 65-95% de B durante 1 min e 95% de B durante mais 0,1 min; Solvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  com 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA); Solvente B: acetonitrilo com 0,1% de TFA.

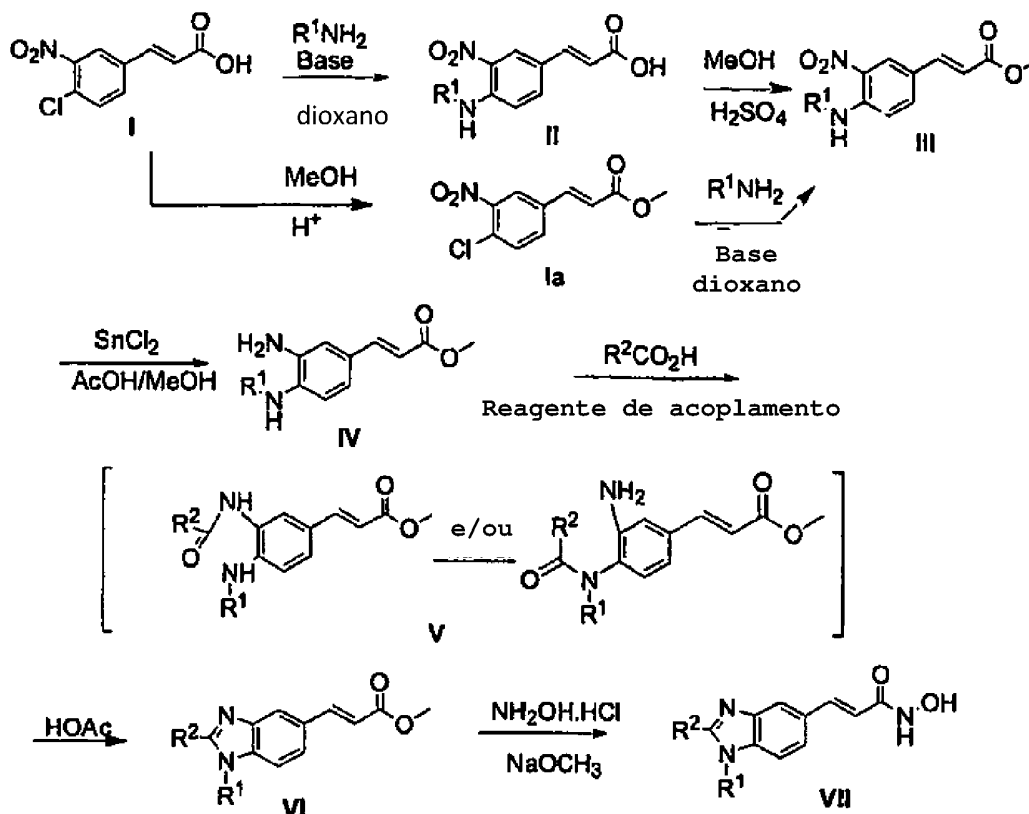
Os exemplos que se seguem destinam-se a ilustrar as concretizações apresentadas e não devem ser entendidos como limitações às mesmas. Usando o esquema de reacção descrito a seguir ou variações adequadas ou suas modificações podem ser preparados compostos adicionais, diferentes dos apresentados mais à frente.

## Síntese

Os Esquemas I e II ilustram os procedimentos usados para preparar compostos de fórmula Ib, onde X e Y são átomos de hidrogénio. Os compostos (VII) de fórmula Ia podem ser preparados por procedimento análogo, por exemplo, pela escolha de matéria - prima adequada. Por exemplo, no caso de Z ser -CH=CH- e estar ligado à posição C<sub>5</sub> na Fórmula Ib, esse(s) composto(s) pode(m) ser sintetizado(s) por método análogo ilustrado no Esquema I e II partindo de um ácido cinâmico substituído (e.g. ácido *trans*-3-nitro-4-clorocinâmico), componente amina adequado (R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>), componente ácido carboxílico (R<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>H, Esquema I) ou aldeído (R<sup>2</sup>CHO, Esquema II), e hidroxilamina ou N-alquil-hidroxilamina adequadas (NHR<sup>3</sup>OH onde R<sup>3</sup> é definido como anteriormente na Fórmula Ia).

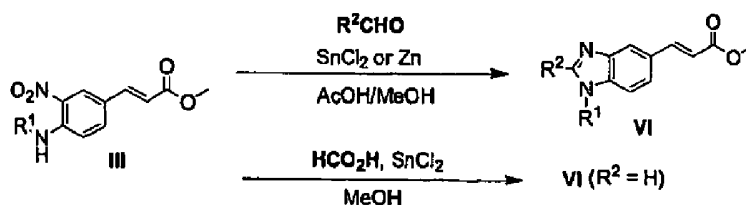
Especificamente, os compostos hidroximato de Fórmula Ib podem ser sintetizados pela via de síntese apresentada no Esquema I. A reacção de ácido *trans*-4-cloro-3-nitrocinâmico (**I**) com uma amina R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> na presença de uma base (e.g. trietilamina) num solvente adequado (e.g. dioxano) originou (**II**). O tratamento de (II) em metanol com catálise ácida (e.g. ácido sulfúrico) resultou em esterificação proporcionando (III). Em alternativa, o ácido carboxílico (I) pode sofrer esterificação até ao éter metílico (Ia) e depois o cloro foi substituído pelo componente amina R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> adequado para originar o composto (III). O grupo nitro de (III) pode ser reduzido por um agente redutor adequado (e.g. cloreto de estanho (II)) e a fenilenediamina (IV) resultante foi acoplada a um ácido R<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>H para originar amida (V) que subsequentemente sofreu ciclização num solvente adequado (e.g. ácido acético) para originar benzimidazole (VI) (J. Med. Chem. 2001, 44, 1516-1529). Os compostos hidroximato (VI) foram obtidos a partir de éster de metilo (VI) por um método de síntese conhecido (J. Med. Chem., 2002, 45, 753-757).

## Esquema I



Em alternativo, conforme apresentado no Esquema II, preparou-se o composto (VI) por reacção com um componente aldeído  $\text{R}^2\text{CHO}$  adequado na presença de um agente redutor do grupo nitro (e.g. cloreto de estanho (II), ou zinco em pó) num único reactor (Tetrahedron Letters, 2000, 41, 9871-9874). Utilizou-se ácido fórmico para preparar o composto (VI) onde  $\text{R}^2 = \text{H}$ .

## Esquema II



Em ambos os Esquemas I e II, o anel de benzimidazole pode ser construído num passo de ciclização envolvendo um aldeído ou um ácido carboxílico. Os passos reaccionais 1-4 que se seguem referem-se à utilização de ácido carboxílico para a ciclização de (IV) via (V) para formar derivados de

benzimidazole (VI), seguido de conversão de éster (VI) no hidroximato (VII). Para ciclização num único reactor de (III) para (VI), ver os procedimentos no Exemplo 1.

### **Passo 1: Redução do grupo nitro**

Adicionou-se cloreto de estanho (5,0 mmol) a uma solução pré-agitada de matéria - prima (III, 1,0 mmol) em 50 ml de co-solvente (ácido acético glacial : metanol = 2:8). Aqueceu-se a solução resultante até 55°C durante a noite e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente e neutralizou-se a mistura com bicarbonato de sódio até pH 8. Submeteu-se o produto bruto a extracção com diclorometano (20 ml) por três vezes. Combinaram-se os extractos orgânicos e lavaram-se duas vezes com água (15 ml) e uma vez com salmoura (15 ml) e depois secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durante 1 hora. Filtrou-se e concentrou-se; purificou-se o produto diamina (IV) por cromatografia *flash*.

### **Passo 2: Formação de amida**

Adicionou-se, através de uma seringa, DIEA (3,0 mmol) a uma solução pré-agitada de ácido carboxílico (1,1 mmol), produto diamina (IV, 1,0 mmol) e PyBOP (1,1 mmol) em 10 ml de diclorometano seco. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 4 horas. Purificou-se o produto amida (V) por cromatografia de coluna em sílica gel.

### **Passo 3: Ciclização**

Tratou-se o produto amida (V), obtido no Passo 2, com 5 ml de ácido acético glacial, aqueceu-se a solução resultante até 75°C durante 24 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, removeu-se o solvente sob vácuo para originar o produto (VI) próximo do quantitativamente.

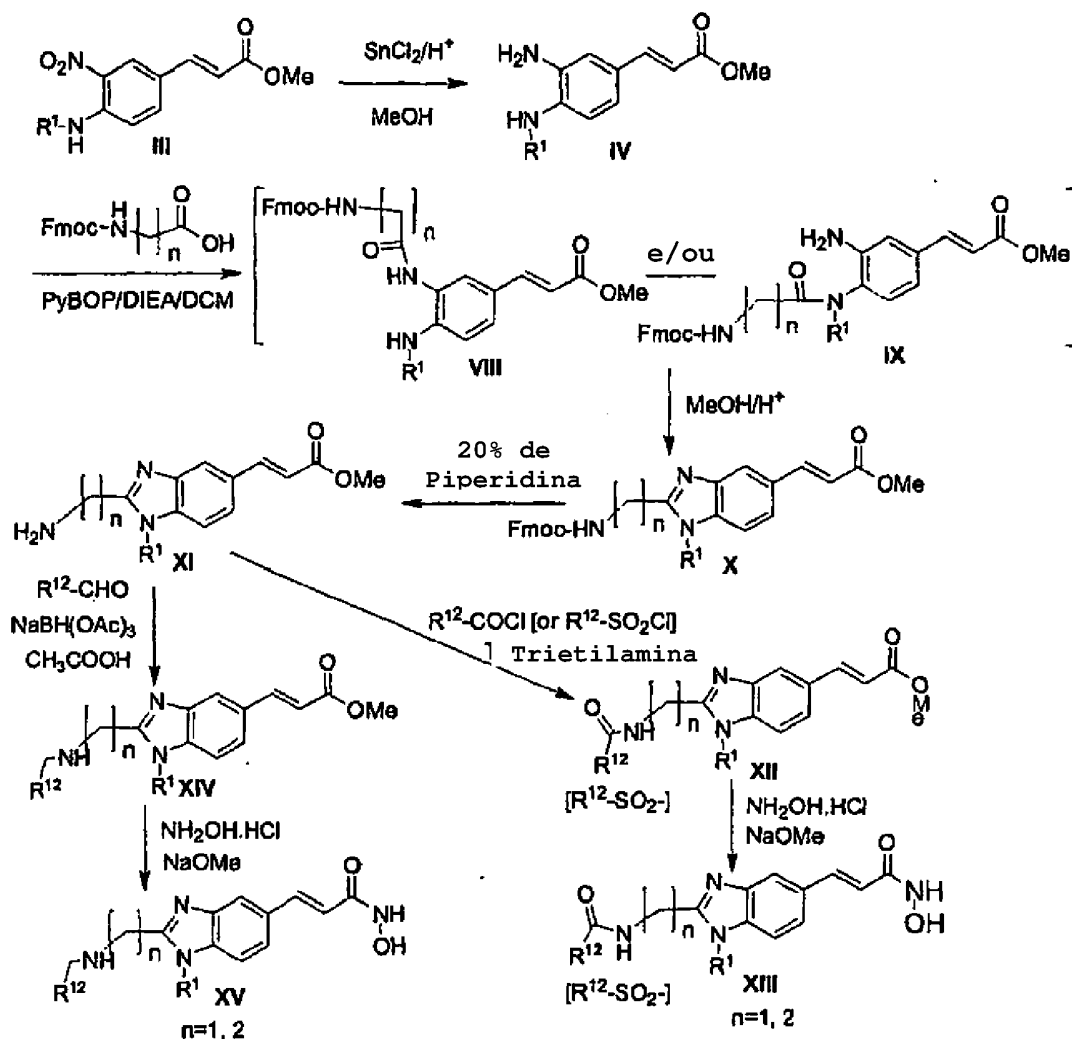
### **Passo 4: Formação de ácido hidroxâmico**

Adicionou-se solução de NaOMe (20 equivalentes) a -78°C a uma solução agitada de éster (VI) e NH<sub>2</sub>OH·HCl (10 equivalentes) em MeOH (0,5 M). Deixou-se então aquecer lentamente a mistura reaccional até à temperatura ambiente.

Monitorizou-se a reacção por LC/MS e terminou em cerca de 15-60 min. Adicionou-se então lentamente HCl 1N à mistura de reacção a 0°C. Separou-se o produto desejado por HPLC preparativa de fase reversa e liofilizaram-se as fracções que continham o produto desejado. Obteve-se o produto hidroxamato (VI) na forma de sal de TFA (o rendimento isolado varia entre 40-70%).

O esquema III ilustra um outro procedimento alternativo usado para preparar compostos de fórmula Ib, onde X e Y são átomos de hidrogénio e R<sup>2</sup> é seleccionado do grupo R<sup>11</sup>S(O)R<sup>13</sup>-, R<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>-, R<sup>11</sup>C(O)N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>-, R<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>-, R<sup>11</sup>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>-, R<sup>11</sup>N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>-, R<sup>11</sup>N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>- e heteroalquilo. Por exemplo, no caso de Z ser -CH=CH- e este estar ligado na posição C<sub>5</sub> na fórmula Ib, esse(s) composto(s) **(XIII)** pode(m) ser sintetizados por métodos análogos ilustrados nos Esquemas I partindo do **(III)** adequado, aminoácidos protegidos com Fmoc adequados, cloridratos ou aldeídos adequados, e hidroxilamina.

## Esquema III



Mais especificamente, por exemplo, os compostos hidroxamato de Fórmula Ib, onde X e Y são átomos de hidrogénio,  $\text{R}^2$  é seleccionado do grupo  $\text{R}^{11}\text{S(O)R}^{13}$ -,  $\text{R}^{11}\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ -,  $\text{R}^{11}\text{C(O)N(R}^{12})\text{R}^{13}$ -,  $\text{R}^{11}\text{SO}_2\text{N(R}^{12})\text{R}^{13}$ -,  $\text{R}^{11}\text{N(R}^{12})\text{C(O)R}^{13}$ -,  $\text{R}^{11}\text{N(R}^{12})\text{SO}_2\text{R}^{13}$ -,  $\text{R}^{11}\text{N(R}^{12})\text{C(O)N(R}^{12})\text{R}^{13}$ - e heteroalquilo; e Z está ligado na posição C<sub>5</sub>, podem ser sintetizados pela via de síntese apresentada no Esquema III. Reduziu-se o composto intermediário (III) adequado com cloreto de estanho nas diaminas correspondentes (IV). A reacção de acoplamento com aminoácidos protegidos com Fmoc adequados na presença de PyBOP originou o(s) produto(s) de acoplamento (VIII) e/ou (IX). Sem outra separação, submeteu-se (VIII) e/ou (IX) a ciclização em condições

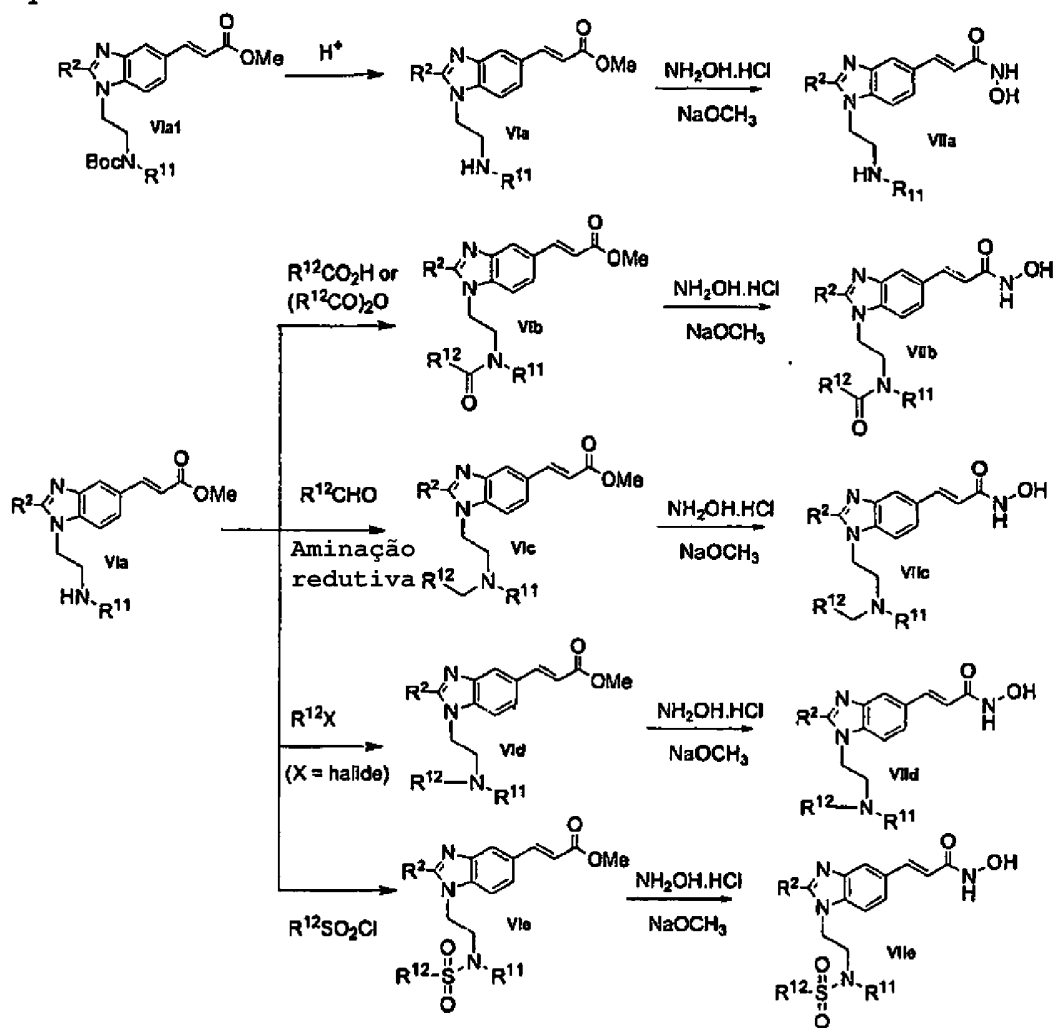
ácidas e produziu-se benzimidazole **(X)**. O composto intermediário chave **(XI)** pode ser obtido tratando **(X)** com 20% de piperidina. O tratamento de **(XI)** com um cloridrato adequado ou um cloreto de sulfonilo adequado originou **(XII)** e os compostos alvo **(XIII)** foram obtidos usando o método semelhante descrito no Esquema I.

Quando se fez reagir **(XI)** com um aldeído adequado em condições de redução ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3 / \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ), obteve-se **(XIV)** e pôde transformar-se nos derivados de hidroximato correspondentes **(XV)** pelos mesmos métodos descritos acima.

O esquema IV ilustra algumas reacções para modificar ainda a cadeia lateral  $\text{R}^1$ . Se a cadeia lateral  $\text{R}^1$  tiver um grupo protector como Boc no composto (Vial), este poderá ser removido antes da conversão no ácido hidroxâmico final **(VIIa)**. O composto intermediário **(VIa)** pode ser modificado por acilação, alquilação redutiva, alquilação ou sulfonilação para formar novos análogos **(VIIb, VIIf, VIId e VIIe)** através de novos compostos intermediários **(VIb, VIc, VId e VIe)**. Aplicaram-se os métodos descritos acima também a  $\text{R}^1 = \text{heterociclos}$ , e.g.,  $\text{R}^1 = \text{N-Boc-piperidin-3-ilo}$ ,  $\text{N-Boc-piperidin-4-ilo}$  e  $\text{N-Boc-pirrolidin-3-ilo}$ .

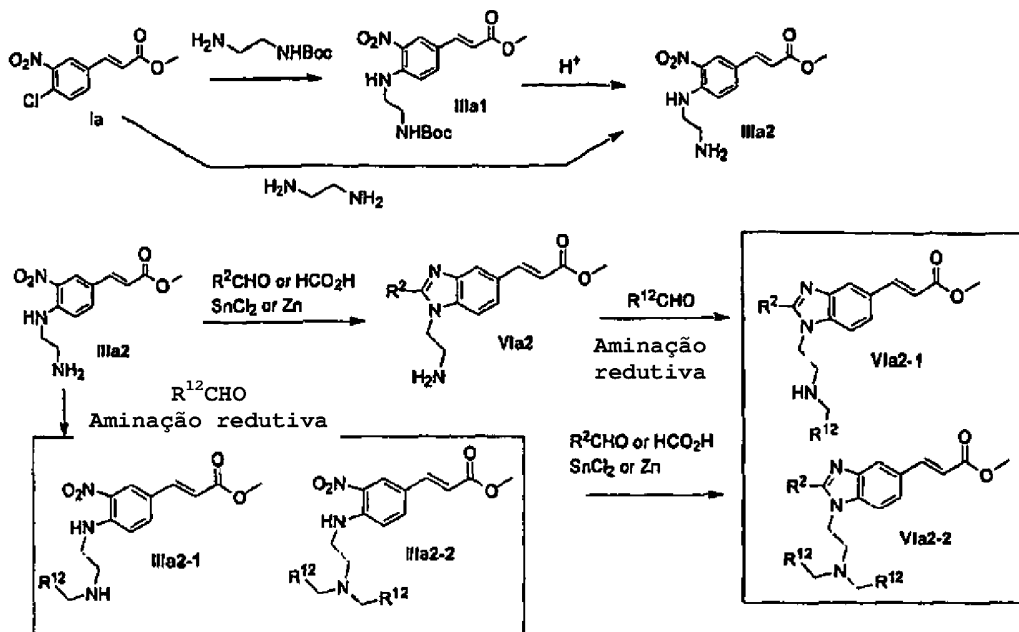


## Esquema IV



O Esquema V ilustra alguns métodos alternativos para preparar (VIa) e (VIc). Preparou-se a amina primária (IIIa2) a partir de (Ia) ou via (IIIa1). A derivação do grupo amina (e.g., aminação redutiva) podia ser efectuada a partir de (IIIa2) ou (VIa2). Os produtos, i.e., (IIIa2-1) e (VIa2-1), podiam sofrer derivação ainda (e.g., aminação redutiva da amina secundária).

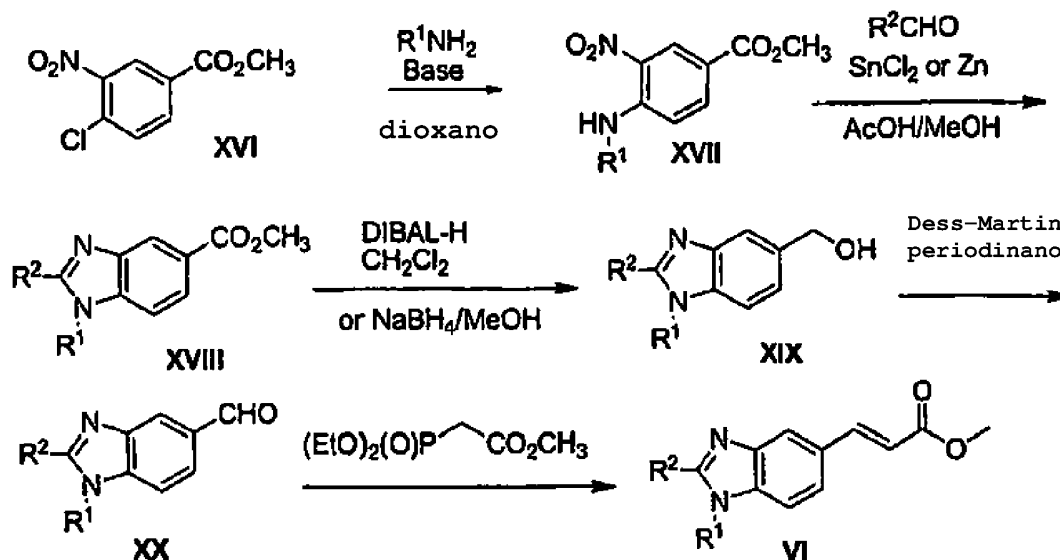
## Esquema V



Os esquemas VI e VII ilustram alguns métodos alternativos para preparar (VI) formando primeiro o anel de benzimidazole e mais tarde introduzindo a ligação dupla.

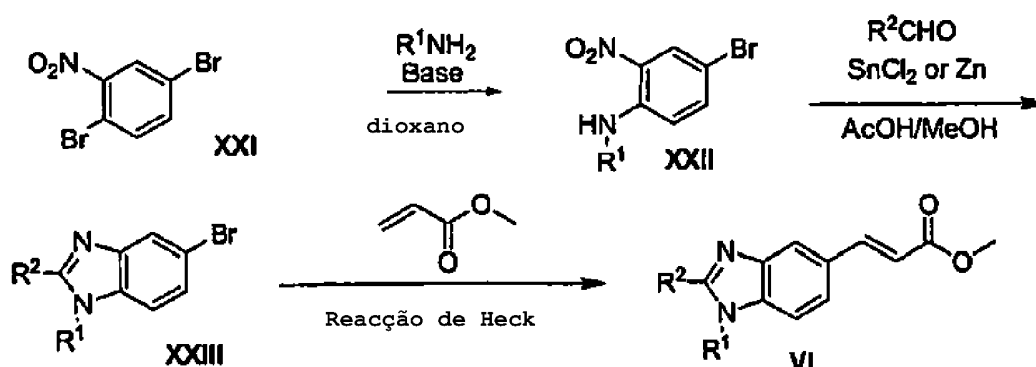
No Esquema VI, o composto (XVI) reagiu com uma amina  $\text{R}^1\text{NH}_2$  na presença de uma base (e.g. trietilamina) num solvente adequado (e.g. dioxano) para originar (XVII). Formou-se o anel de benzimidazole (XVIII) por reacção do composto (XVII) com aldeído  $\text{R}^2\text{CHO}$  na presença de um agente redutor de grupo nitro (e.g. cloreto de estanho (II), zinco em pó ou outro agente redutor adequado) num único reactor. O éster (XVIII) foi convertido no aldeído (XX) via um processo de redução e oxidação. Finalmente, obteve-se (VI) por reacção do aldeído (XX) com um reagente de Wittig ou Wittig-Homer.

## Esquema V



No esquema VII, o composto (XXI) reage com uma amina  $\text{R}^1\text{NH}_2$  na presença de uma base (e.g. trietilamina) num solvente adequado (e.g. dioxano) para originar (XXII). Formou-se o anel de benzimidazole (XXIII) por reacção do composto (XXII) com aldeído  $\text{R}^2\text{CHO}$  na presença de um agente redutor de grupo nitro (e.g. cloreto de estanho (II), zinco em pó ou outro agente redutor adequado) num único reactor. Finalmente, converteu-se o brometo (XXIII) em (VI) em condições de reacção de Heck.

## Esquema VII



As preparações e os exemplos que se seguem são apresentados para permitir que os especialistas na matéria entendam e pratiquem mais claramente o assunto deste documento. Não devem ser consideradas limitações ao âmbito

desta apresentação, mas simplesmente como sendo ilustrativos e representativos do mesmo.

### **Preparação de intermediários III**

Preparou-se o composto (III) a partir de (I) via (II) ou a partir de (I) via (Ia) (Esquema I e V). Os seguintes são exemplos de (III).

#### **Intermediário 1**

##### **Éster metílico do ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico**

Aqueceu-se a 80°C, durante 5h, uma mistura de éster metílico do ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (Ia, 0,658 g, 2,72 mmol), N,N-dimetiletlenodiamina (0,90 ml, 8,20 mmol) e trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmol) em dioxano (20 ml). Evaporou-se a solução e adicionou-se DMC e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso ao resíduo. Concentraram-se os extractos de DMC (×3) e adicionou-se EtOAc-hexano ao resíduo. Filtrou-se o sólido vermelho resultante para originar o composto do título (0,672 g, 84,2%).

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,2%, t<sub>R</sub> = 1,59 min.

LCMS (ESI) m/z: 294 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ 8,21 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 9,0, 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,20 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,70 (3H, s), 3,34 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,56 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,23 (6H, s);

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ 167,3, 145,4, 142,6, 134,0, 131,1, 127,1, 121,3, 114,8, 114,0, 56,7, 51,1, 44,6, 40,1.

#### **Intermediário 2**

##### **Éster metílico do ácido 3-[4-(2-dietilamina-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico**

Sólido amarelo.

LCMS (ESI) m/z: 322 ([M+H]<sup>+</sup>).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,73 (1H, tipo t,  $J = 4,3$  Hz), 8,32 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,62 (1H, dd,  $J = 9,2, 2,0$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,85 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,29 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 3,80 (3H, s), 3,35 (2H, td,  $J = 5,4, 6,0$  Hz), 2,77 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 2,59 (4H, q,  $J = 7,1$  Hz), 1,07 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz).

### Intermediário 3

#### **Éster metílico do ácido 3-[4-(2-etilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico**

Sólido vermelho.

LCMS (ESI) m/z: 294 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,49 (1H, t,  $J = 6,1$  Hz), 8,35 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,96 (1H, dd,  $J = 9,1, 1,9$  Hz), 7,62 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 7,20 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 6,52 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 3,75 (2H, td,  $J = 6,5, 6,2$  Hz), 3,70 (3H, s), 3,08 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 2,93 (4H, q,  $J = 7,2$  Hz), 1,17 (6H, t,  $J = 7,2$  Hz).

### Intermediário 4

#### **Éster metílico do ácido 3-[4-(2-isopropilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico**

Sólido vermelho.

LCMS (ESI) m/z: 308 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,58 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz), 8,33 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,94 (1H, dd,  $J = 9,1, 1,9$  Hz), 7,60 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 7,14 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 6,49 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 3,70 (3H, s), 3,56 (2H, mascarado pelo pico da água, identificado por COSY), 3,10 (1H, septeto,  $J = 6,4$  Hz), 2,94 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 1,10 (6H, d,  $J = 6,4$  Hz).

### Intermediário 5

#### **Éster metílico do ácido 3-[4-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico**

Sólido vermelho.

LCMS (ESI) m/z: 336 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,73 (1H, br s ou t), 8,33 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,60 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,0$  Hz), 7,59 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,88 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 6,28 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 3,80 (3H, s), 3,21 (2H, d,  $J = 4,6$  Hz), 2,36 (2H, s), 2,34 (6H, s), 1,04 (6H, s).

### Intermediário 6

**Éster metílico do ácido 3-[4-(2-di-isopropilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico**

Sólido amarelo.

LCMS (ESI) m/z: 350 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (1H, tipo t,  $J = 4,3$  Hz), 8,32 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,61 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,7$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,85 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,29 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 3,79 (3H, s), 3,31 (2H, td,  $J = 5,3, 6,1$  Hz), 3,08 (2H, septeto,  $J = 6,6$  Hz), 2,84 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 1,07 (12H, d,  $J = 6,6$  Hz).

### Intermediário 7

**Éster metílico do ácido 3-[4-(2-metilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico**

Sólido vermelho.

LCMS (ESI) m/z: 280 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (1H, tipo t,  $J = 4,2$  Hz), 8,33 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 7,63 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,2$  Hz), 7,59 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 6,90 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,31 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 3,80 (3H, s), 3,45 (2H, td,  $J = 5,8, 5,6$  Hz), 2,96 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 2,50 (3H, s).

### Intermediário 8

**Éster metílico do ácido 3-[4-(2-t-Butoxicarbonilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (IIIa1)**

#### Passo 1:

Agitou-se uma suspensão de ácido *trans*-4-cloro-3-nitrocínâmico (I, 5,057 g, 22,22 mmol) em MeOH (40 ml) e DCM (20 ml) e arrefeceu-se num banho de gelo seco/ acetona.

Adicionou-se  $\text{SOCl}_2$  (1,0 ml, 13,8 mmol) à mistura anterior. Removeu-se o banho de gelo seco, depois aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se a  $40^\circ\text{C}$  até terminar a reacção. Evaporou-se a solução até à secura para um sólido amarelo pálido (5,364 g, 99,9%).

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,5%;  $t_R = 2,96$  min.

LCMS (ESI) m/z: 210 e 212 (sinal muito fraco,  $[\text{M}+\text{H}-\text{MeOH}]^+$ ).

### **Passo 2:**

Aqueceu-se a  $80^\circ\text{C}$ , durante cerca de 80h, uma mistura de éster metílico do ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (**Ia**, 0,243 g, 1,00 mmol), N-Boc-etilenodiamina (0,316 ml, 2,0 mmol) e trietilamina (0,50 ml, 3,59 mmol) em dioxano (7 ml). Evaporou-se a solução e adicionou-se MeOH ao resíduo. Filtrou-se o sólido resultante e lavou-se com MeOH. Obteve-se éster metílico do ácido 3-[4-(2-*t*-Butoxicarbonil-amino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (**IIIa1**) na forma de um sólido amarelo vivo (0,193 g, 52,6%).

Pureza por HPLC a 254 nm: 96,0-98,1%;  $t_R = 3,27$  min.

LCMS (ESI) m/z: 366 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 310 ( $\text{M}+\text{H}-56$ ), 266 ( $\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,41 (1H, tipo t br, NHAr), 8,31 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 7,63 (1H, dd,  $J = 9,0, 1,7$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 6,98 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 6,30 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 3,80 (3H, s), 3,52 (2H, m), 3,45 (2H, m), 1,45 (9H, s);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,9, 155,7, 145,8, 142,3, 134,1, 131,5, 127,1, 121,8, 115,4, 113,9, 79,5, 51,2, 42,7, 39,1, 27,9.

### **Intermediário 9**

**Éster metílico do ácido 3-[4-(2-Amino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (**IIIa2**)**

Método 1:

Remover o grupo protector Boc de (**IIIa1**) em condições ácidas: 1) HCl/MeOH; 2) TFA/DCM.

Método 2:

Ao éster (Ia, 2,47 g, 10,2 mmol) em dioxano (102 ml, 0,1 M) adicionou-se etilenodiamina (Produto Merck n.º 8.00947, 2,04 ml, 30,6 mmol) seguido de trietilamina (2,8 ml, 20,47 mmol). Aqueceu-se a mistura resultante até 90°C e agitou-se durante 20 horas. Confirmou-se o fim da reacção usando HPLC (onde o produto **IIIa2**,  $t_R = 1,6$  min, matéria-prima Ia,  $t_R = 3,1$  min). No final, removeu-se o solvente e dissolveu-se o produto bruto em DCM. Lavou-se a solução com água, salmoura, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrou-se. Após a remoção do solvente, o filtrado originou o composto do título **IIIa2**.

Rendimento: 98%, LCMS m/z: 266 ([M+H]<sup>+</sup>).

### Exemplo 1

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

Preparou-se o composto do título (1) em conformidade com o Esquema I e II, usando as matérias-primas adequadas.

#### Passo 1:

A uma solução pré-agitada de ácido *trans*-4-cloro-3-nitrocínâmico (I, 11g, 48 mmol) em dioxano (200 ml) adicionou-se trietilamina (20 ml, 126 mmol), seguida de 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilamina (20 ml, 143 mmol). Deixou-se agitar a mistura reaccional a 100°C durante 1-2 dias até todos os reagentes estarem totalmente convertidos. Depois, removeu-se o solvente sob vácuo seguindo-se a adição de H<sub>2</sub>O (250 mL) para dissolver o resíduo. Adicionou-se HCl concentrado até pH ≈ 1 com precipitação cor de laranja. Filtrou-se a suspensão e lavou-se o resíduo com H<sub>2</sub>O várias vezes para obter **(II)** na forma de um sólido, cor de laranja (13 g, 84%).

LCMS (ESI) m/z: 322 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### Passo 2:

Dissolveu-se o composto (II, 13 g, 40,5 mmol) em MeOH (250 ml) seguindo-se a adição de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (5 ml).



Deixou-se agitar a mistura reaccional a 80°C durante 18 h. Removeu-se o solvente sob vácuo e adicionou-se H<sub>2</sub>O (250 ml) para dissolver o resíduo. Adicionou-se Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> até pH ≈ 8-9, subsequentemente, adicionou-se MeOH e agitou-se durante 1 hora. Depois, filtrou-se a suspensão sob vácuo e lavou-se o resíduo com H<sub>2</sub>O várias vezes para obter éster **(III)** na forma de um sólido de cor laranja (10 g, 74%).

LCMS (ESI) m/z: 336 ([M+H]<sup>+</sup>).

### **Passo 3:**

Adicionou-se 3,3-dimetil-butiraldeído (1,5 equivalentes) a uma solução agitada de éster **(III)**, 1 equivalente) e SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (5 equivalentes) em AcOH e MeOH (0,2 M, mistura a 1:9). Aqueceu-se a mistura resultante até 45°C com agitação. Monitorizou-se o progresso da reacção por LC/MS. Quando a reacção terminou, removeu-se o solvente a pressão reduzida a 30-35°C. Ao resíduo resultante, adicionou-se 20 ml de água e 20 ml de acetato de etilo à temperatura ambiente, corrigiu-se cuidadosamente o valor de pH da mistura para 9-10 por adição de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O concentrado. Agitou-se a mistura durante meia hora, seguindo-se centrifugação, se necessário, para separar a camada orgânica. Recolheu-se a camada orgânica. Submeteu-se a fase aquosa e o resíduo (precipitado sólido oleoso) a extracção mais 3 vezes com acetato de etilo conforme foi descrito anteriormente. Secaram-se os conteúdos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo oleoso resultante por cromatografia de coluna *flash* (o rendimento isolado de produto ciclizado **(VI)** varia entre 50-90%).

LCMS (ESI) m/z: 386 ([M+H]<sup>+</sup>).

### **Passo 4:**

Adicionou-se NaOMe (20 equivalentes) a -78°C a uma solução agitada de éster **(VI)** e NH<sub>2</sub>OH.HCl (10 equivalentes) em MeOH (0,5M). Depois, deixou-se aquecer lentamente a mistura reaccional até à temperatura ambiente. Monitorizou-se a reacção por LC/MS e esta terminou em cerca de 15 minutos. Adicionou-se, então, lentamente, HCl 1N à mistura de reacção a 0°C. Separou-se o produto desejado por

HPLC preparativa e liofilizaram-se as fracções que continham o produto desejado. Obteve-se o produto **(VII)** na forma de sal de TFA (o rendimento isolado varia entre 40-70%).

Pureza por HPLC a 254 nm: 100%,  $t_R = 0,78$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 387 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,05 (15H, s), 2,91 (6H, s), 2,92 (2H, s), 3,32 (2H, s br), 4,35 (2H, s), 6,49 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,76$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,85 (1H, s), 9,22 (1H, s br), 10,72 (1H, s br);

$^{13}C$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162,6, 154,2, 138,0, 135,3 (br), 134,7, 131,5, 122,8, 119,2, 115,2, 114,0, 66,5, 51,1, 46,7, 38,4, 38,3, 33,6, 29,1, 22,8.

### **Exemplo 2**

#### **Preparação de 3-[1-(3-Dimetil)amino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (2)**

Preparou-se o composto do título (2) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 100%,  $t_R = 0,54$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,05 (6H, s), 1,40 (6H, d,  $J = 6,36$  Hz), 2,92 (6H, s), 3,36 (2H, s), 3,58 (1H, m,  $J = 6,4$  Hz), 4,44 (2H, s), 6,55 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,66 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,95 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,90 (1H, s), 9,71 (1H, s br), 10,80 (1H, s br).

### **Exemplo 3**

#### **Preparação de 3-[2-Butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (3)**

Preparou-se o composto do título (3) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Rendimento: 74 mg na forma de sal de TFA.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,0%,  $t_R = 0,89$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 373 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,55 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,24 (2H, sobreposto com CD<sub>2</sub>HOD), 3,00 (6H, s), 1,90 (2H, penteto, J = 7,2 Hz), 1,49 (2H, m), 1,21 (6H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz);

<sup>13</sup>C RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 165,5 (br), 158,2, 139,8, 135,3, 135,1, 132,4, 126,4, 120,6 (br), 115,6, 114,3, 68,7, 53,5, 47,8 (Mex2), 39,5, 29,9, 27,2, 23,6 (Mex2), 23,3, 13,9.

#### **Exemplo 4**

##### **Preparação de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfaniletíl)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (4)**

Preparou-se o composto do título (4) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Rendimento: 17 mg na forma de sal de TFA.

Pureza por HPLC a 254 nm: 96,2%, t<sub>R</sub> = 0,75 minutos.

LCMS (ESI) m/z: 391 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,60 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,49 (2H, s), 3,50 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,37 (2H, s), 3,03 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 (6H, s), 2,18 (3H, s), 1,25 (6H, s);

<sup>13</sup>C RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 163,7, 154,6, 138,2, 133,9, 132,8, 132,5, 124,1, 118,2, 113,3, 113,2, 66,7, 51,5, 45,9 (Mex2), 37,6, 29,9, 26,2, 21,7 (Mex2), 13,7.

#### **Exemplo 5**

##### **Preparação de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (6)**

Preparou-se o composto do título (6) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 96,2%,  $t_R = 0,82$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 373 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,80 (1H, s), 9,47 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,90 (1H, d,  $J = 6,6$  Hz), 7,64 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz), 7,62 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 6,54 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 4,39 (2H, s), 3,33 (2H, s), 2,97 (2H, d,  $J = 7,26$  Hz), 2,92 (6H, s), 2,35 (1H, qn), 1,09 (6H, s), 0,97 (6H, d,  $J = 6,6$  Hz).

### Exemplo 6

#### Preparação de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (7)

Preparou-se o composto do título (7) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,0%,  $t_R = 0,56$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,81 (1H, s), 10,13 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,81 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,66 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,53 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 4,72 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz), 3,30 (2H, d), 2,93 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz), 2,27 (1H, m), 1,24 (6H, t,  $J = 7,2$  Hz), 0,97 (6H, d,  $J = 6,6$  Hz);

$^{13}C$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162,7, 158,5, 158,2, 155,2, 138,4, 133,9, 131,0, 123,0, 118,6, 116,0, 111,6, 48,8, 46,8, 34,1, 27,1, 22,2, 8,5.

### Exemplo 7

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

Preparou-se o composto do título (8) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Rendimento: 61 mg (20% em dois passos) na forma de sal de TFA.

Pureza por HPLC a 254 nm: 98,1%,  $t_R = 0,59$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,94 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,85 (1H, s), 7,76 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,50 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 6,49 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 4,96 (2H, sobreposto com DHO, identificado por COSY), 3,69 (2H, tipo t,  $J = 7,6$  Hz), 3,44 (4H, q,  $J = 7,6$  Hz), 3,26 (2H, t,  $J = 7,9$  Hz), 1,94 (2H, penteto,  $J = 7,5$  Hz), 1,57 (2H, m), 1,40 (6H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,05 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  165,5, 157,7, 140,0, 134,8, 134,0, 133,8, 126,5, 119,9, 115,1, 113,6, 50,2, 48,7 (2C), 40,5, 29,4, 26,6, 23,3, 13,9, 8,9 (2C), (pico de TFA 163,4, 163,0, 162,7, 162,3; 122,3, 119,5, 116,6).

Preparou-se o sal dicloridrato de 8 em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 50, Passos 4 e 5, usando os reagentes adequados.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,79 (s largo, 1H), 10,92 (s muito largo, 1H), 8,18 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,97 (1H, s), 7,79 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,64 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,65 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 5,01 (2H, tipo t,  $J = 7,7$  Hz), 3,48 (2H, m), 3,30-3,19 (6H, m), 1,87 (2H, penteto,  $J = 7,8$  Hz), 1,47 (2H, sexteto,  $J = 7,5$  Hz), 1,29 (6H, t,  $J = 7,2$  Hz), 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  162,3, 156,0, 137,3 (CH), 132,8, 132,3, 132,0 (br, identificado por HMBC), 124,7 (CH), 120,2 (CH), 113,1 (2xCH), 48,2, 46,3, 39,0, 28,1, 25,0, 21,7, 13,6, 8,3.

### Exemplo 8

#### Preparação de 3-[2-but-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (9)

Preparou-se o composto do título (9) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 98,3%,  $t_R = 0,52$  minutos.

LCMS (ESI)  $m/z$ : 369 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,49 (br s, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 2H), 7,63 - 7,59 (m, 2H), 6,52 (d,  $J = 15,79$  Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,26 (t,  $J = 7,24$  Hz, 2H), 2,92 (s, 6H),

2,88 (t,  $J = 2,54$  Hz, 1H), 2,81 (dt,  $J = 2,48, 7,70$  Hz, 2H), 1,09 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162,8, 155,3, 138,4, 138,0, 135,9, 130,5, 122,3, 118,4, 117,8, 116,4, 114,9, 112,9, 111,9, 82,8, 72,3, 66,9, 50,9, 46,7, 25,8, 22,8, 16,2.

### Exemplo 9

#### Preparação de 3-[2-but-3-enil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (10)

Preparou-se o composto do título (10) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99%,  $t_R = 0,80$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 371 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 5,94-5,84 (m, 1H), 5,10 (dd,  $J = 1,4, 17,1$  Hz, 1H), 5,03 (dd,  $J = 1,1, 10,2$  Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,32 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,66 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,19 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  165,7, 157,6, 140,2, 136,3, 135,9, 134,7, 134,5, 125,9, 120,2, 117,9, 115,2, 103,6, 68,8, 53,4, 39,6, 32,0, 27,2, 23,7.

### Exemplo 10

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

Preparou-se o composto do título (11) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

HPLC: 99,4%,  $t_R = 0,52$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 357 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,94 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 15,87$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 5,96-5,86 (m, 1H), 5,13 (dd,  $J = 1,4,$

17,1 Hz, 1H), 5,05 (dd,  $J = 1,1, 10,2$  Hz, 1H), 4,93 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 6H), 2,65 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,35-1,32 (m, 6H);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  165,8, 157,0, 140,5, 136,6, 135,9, 134,6, 134,2, 126,1, 119,5, 117,7, 116,0, 113,3, 50,4, 40,4, 31,7, 26,7, 9,1.

### Exemplo 11

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

Preparou-se o composto do título (12) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

HPLC: 99,6%,  $t_R = 0,37$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 357 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,82 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,31 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 4,87-4,79 (picos mascarados), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,24 (q,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 2,73 (dt,  $J = 2,4, 6,9$  Hz, 2H), 2,30 (t,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 1,21 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  165,9, 156,1, 140,9, 138,1, 135,2, 133,4, 125,6, 118,8, 117,0, 112,8, 82,4, 72,1, 50,6, 40,2, 26,7, 26,4, 17,3, 9,1.

### Exemplo 12

#### Preparação de 3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (13)

Preparou-se o composto do título (13) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 96,5%,  $t_R = 0,80$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 413 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Exemplo 13****Preparação de 3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (14)**

Preparou-se o composto do título (14) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC: 96,4%,  $t_R = 1,37$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 399 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,25 (6H, t), 2,96 (2H, m), 3,31 (6H, m), 3,44 (2H, m), 4,72 (2H, m), 6,51 (1H, m), 7,51 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,83 (1H, m), 10,45 (1H, s largo).

**Exemplo 14****Preparação de 3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (15)**

Preparou-se o composto do título (15) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC: 98,1%,  $t_R = 0,48$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 361 ( $[M+H]^+$ ).

**Exemplo 15****Preparação de 3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (16)**

Preparou-se o composto do título (16) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC: 99,5%,  $t_R = 0,30$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 331 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,13 (6H, s), 2,78 (2H, m), 2,89 (6H, s), 3,33 (2H, m), 4,42 (3H, s), 6,57 (1H, m), 7,57-7,69 (2H, m), 7,95 (2H, m), 9,68 (1H, s br), 10,81 (1H, s br).



**Exemplo 16****Preparação de 3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (17)**

Preparou-se o composto do título (17) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 0,95$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 373 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,85 (2H, t,  $J = 8,3$  Hz), 7,75 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,51 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 4,93 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 3,54 (2H, t,  $J = 8,1$  Hz), 3,31 (4H, qt,  $J = 7,3$  Hz), 3,10 (2H, s), 1,27 (6H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,06 (9H, s);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  163,7, 153,3, 138,3, 133,1, 131,9, 124,5, 118,3, 117,1, 113,5, 111,8, 48,1, 39,1, 37,5, 32,9, 27,8, 7,1.

**Exemplo 17****Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (18)**

Preparou-se o composto do título (18) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC: 96,8%,  $t_R = 0,72$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 399 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,18 (6H, d), 2,07 (2H, m), 2,95 (4H, m), 3,27 (3H, m), 4,43 (2H, m), 6,52 (1H, m), 7,55 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,65 (2H, s largo).

**Exemplo 18****Preparação de 3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(2-isopropil-amino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (19)**

Preparou-se o composto do título (19) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 98,1%,  $t_R = 0,86$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,86 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,78 (1H, s), 7,73 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,44 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,45 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 4,83 (2H, t,  $J = 6,42$  Hz), 3,52 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 3,36 (1H, qt,  $J = 6,5$  Hz), 3,13 (2H, s), 1,26 (6H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,04 (9H, s);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  161,2, 153,4, 138,3, 133,0, 124,4, 113,6, 112,0, 51,1, 41,8, 41,1, 37,3, 33,1, 27,8, 17,2.

### Exemplo 19

#### Preparação de 3-[1-(2-di-isopropilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (20)

Preparou-se o composto do título (20) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 96,8%,  $t_R = 0,94$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 400 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,86 (1H, s), 7,80 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,76 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,62 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,52 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 4,96 (2H, t,  $J = 5,2$  Hz), 3,84 (2H, m), 3,53 (2H, t,  $J = 8,3$  Hz), 3,06 (2H, s), 1,38 (12H, d,  $J = 6,5$  Hz), 1,05 (9H, s);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  160,2, 153,1, 138,2, 133,2, 131,9, 124,6, 113,5, 111,8, 54,9, 423,0, 40,5, 37,7, 33,0, 27,8, 16,3.

### Exemplo 20

#### Preparação de 3-[1-(2-di-isopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (21)

Preparou-se o composto do título (21) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 95,3%,  $t_R = 0,76$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 387 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,85 (1H, s), 7,71 (2H, s), 7,66 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,51 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 4,75 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,86 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 3,50 (2H, t,  $J = 8,6$  Hz), 2,98 (2H, d,  $J = 7,4$  Hz), 2,26 (1H, m) 1,41 (12H, d,  $J = 6,3$  Hz), 1,06 (6H, d,  $J = 6,6$  Hz).

### Exemplo 21

#### Preparação de 3-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (22)

Preparou-se o composto do título (22) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 1,24$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 399 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,22 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 5,69-5,59 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,24 (s, 6H), 2,91 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,02 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  165,7, 157,9, 140,2, 135,8, 134,6, 134,5, 126,1, 125,9, 120,1, 115,2, 114,6, 68,7, 533, 47,9, 39,6, 27,6, 25,9, 23,7, 21,4, 14,4.

### Exemplo 22

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

Preparou-se o composto do título (23) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 98,6%,  $t_R = 1,61$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 429 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,19 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,23 (s, 6H), 2,52 (s br, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H),

1,36 (d,  $J = 3,8$  Hz, 6H), 1,12 (d,  $J = 5,5$  Hz, 3H), 1,02 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  165,6, 157,4, 139,9, 135,2, 135,1, 132,9, 126,4, 120,6, 115,7, 114,6, 68,6, 53,3, 51,4, 47,9, 39,7, 36,3, 31,9, 31,3, 30,2, 23,8, 22,3.

### **Exemplo 23 (Exemplo de referência)**

#### **Preparação de 3-[2-ciclo-hexil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (24)**

Preparou-se o composto do título **(24)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 0,96$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 399 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,21 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,22 (s, 6H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 3H), 1,78-1,59 (m, 3H), 1,41 (s, 6H);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  165,7, 161,3, 140,1, 135,4, 134,8, 134,0, 126,1, 120,3, 119,6, 116,7, 115,5, 114,9, 68,7, 53,1, 47,9, 39,2, 37,0, 32,4, 26,5, 26,3, 23,6.

### **Exemplo 24 (Exemplo de referência)**

#### **Preparação de 3-[2-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (25)**

Preparou-se o composto do título **(25)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 0,91$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 409 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Exemplo 25****Preparação de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (26)**

Preparou-se o composto do título **(26)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 1,14$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 385 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,50 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 5,57-5,44 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,44 (q,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 3,35-3,30 (picos mascarados), 2,73 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,41 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H), 0,88 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H);

$^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  165,6, 157,2, 140,2, 135,9, 134,8, 134,6, 134,2, 126,4, 126,1, 119,8, 115,6, 113,5, 50,4, 40,5, 26,9, 25,4, 21,4, 14,4, 8,9.

**Exemplo 26****Preparação de 3-[1-(2-di-isopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (27)**

Preparou-se o composto do título **(27)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC: 99,9%,  $t_R = 1,22$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 413 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,94-7,89 (m, 2H), 7,78 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,50 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 5,63-5,44 (m, 2H), 3,99-3,91 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,36-3,26 (picos mascarados), 2,72 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,50 (d,  $J = 6,5$  Hz, 12H), 0,89 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  165,6, 157,0, 140,2, 135,9, 135,4, 134,5, 134,3, 126,6, 126,3, 126,2, 119,8, 115,8, 113,3, 56,9, 45,3, 41,9, 27,2, 25,5, 21,4, 18,2, 14,4.

**Exemplo 27****Preparação de 3-[2-hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (28)**

Preparou-se o composto do título **(28)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 1,12$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 371 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8,00 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,17 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 5,57-5,42 (m, 2H), 4,92 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,72 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,39 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,72 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,39 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H), 0,87 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

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

Preparou-se o composto do título **(29)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 1,23$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 385 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,94 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 5,57-5,42 (m, 2H), 4,62 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,32-3,30 (picos mascarados), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,71 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,33 (s br, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,36 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H), 0,84 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  165,6, 156,3, 139,9, 136,8, 136,2, 135,2, 133,8, 132,8, 126,7, 125,8, 120,4, 114,6, 114,1, 52,2, 43,5, 42,9, 27,2, 26,5, 25,5, 21,4, 19,2, 14,4.

**Exemplo 29****Preparação de 3-[2-hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (30)**

Preparou-se o composto do título **(30)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 1,04$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 357 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3O$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,23 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 5,57-5,42 (m, 2H), 4,87 (picos mascarados), 3,68 (s br, 2H), 3,35-3,30 (picos mascarados), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,72 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,35 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 0,88 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  165,6, 157,3, 140,5, 135,8, 134,9, 134,6, 134,2, 126,2, 126,1, 118,7, 115,9, 113,7, 113,6, 46,5, 45,0, 42,7, 26,4, 25,4, 21,4, 14,4, 11,4.

**Exemplo 30****Preparação de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (31)**

Preparou-se o composto do título **(31)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 100%,  $t_R = 1,31$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 387 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0,88 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz), 1,26 (6H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,34 (4H, m), 1,44 (2H, m), 1,85 (2H, m), 3,12 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 3,31 (4H, m), 3,52 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 4,81 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 6,59 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,73 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,93 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,94 (1H, s).

**Exemplo 31****Preparação de 3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(2,4,4-trimetilpentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (32)**

Preparou-se o composto do título **(32)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 97,5%,  $t_R = 1,68$  minutos.

LC-MS m/z: 415 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89 (9H, s), 0,98 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,23 (6H, d,  $J = 6,5$  Hz), 2,08-2,29 (4H, m), 2,27 (1H, m), 2,98-3,12 (4H, m), 3,29 (1H, m), 4,53 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 6,60 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,65 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,75 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,96 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,98 (1H, s), 8,75 (2H, s br).

**Exemplo 32****Preparação de 3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (33)**

Preparou-se o composto do título **(33)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99%,  $t_R = 1,01$  minutos.

LC-MS m/z: 375 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,98 (9H, s), 1,24 (6H, s br), 2,17 (2H, s br), 3,14 (4H, m), 3,28 (1H, s br), 4,53 (2H, s br), 6,65 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,65 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz), 8,02 (1H, s), 8,03 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz), 8,85 (2H, s br).



**Exemplo 33****Preparação de 3-[1-(2-di-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (34)**

Preparou-se o composto do título **(34)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

HPLC: 97,5%,  $t_R = 0,93$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 427 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,35 (12H, m), 2,94 (2H, m), 3,24 (2H, m), 3,45 (2H, t), 3,80 (2H, m), 4,68 (2H, t), 6,48 (1H, m), 7,55 (3H, m), 7,85 (1H, m), 9,48 (1H, s br).

**Exemplo 34****Preparação de N-hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropil-amino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (35)**

Preparou-se o composto do título **(35)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 98,3%,  $t_R = 0,51$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 345 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,78 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,76 (1H, s), 7,68 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,46 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,42 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 4,70 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 3,48 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,37 (1H, m), 3,01 (2H, d,  $J = 7,4$  Hz), 2,21 (1H, m), 1,27 (6H, d,  $J = 6,5$  Hz), 1,00 (6H, d,  $J = 6,6$  Hz);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  160,3, 155,3, 138,5, 134,1, 131,5, 124,2, 113,9, 111,4, 51,1, 42,0, 40,3, 33,4, 27,3, 20,6, 17,2.

**Exemplo 35****Preparação de 3-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (36)**

Preparou-se o composto do título **(36)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Rendimento: 74%.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 0,71$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 345 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{O}$ )  $\delta$  7,81 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,75 (1H, s), 7,69 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,36 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 6,40 (1H, d,  $J = 15,3$  Hz), 4,81 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 3,51 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 3,10 (2H, s), 3,06 (2H, qt,  $J = 7,3$  Hz), 1,23 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,04 (9H, s);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  161,0, 153,3, 138,5, 132,7, 132,2, 124,2, 117,5, 113,9, 111,9, 44,2, 43,0, 41,0, 37,4, 33,0, 27,9, 9,5.

### Exemplo 36

#### Preparação de 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (37)

Preparou-se o composto do título (37) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 0,40$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 331 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,81 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,73 (1H, s), 7,67 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,34 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 6,36 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 4,74 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 3,54 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 3,10 (2H, d,  $J = 7,4$  Hz), 3,06 (2H, d,  $J = 9,5$  Hz), 2,21 (1H, m), 1,23 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,04 (6H, d,  $J = 6,6$  Hz);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  163,7, 161,1, 154,8, 138,6, 133,2, 132,6, 132,4, 124,2, 117,2, 113,9, 111,6, 44,4, 43,0, 40,5, 33,4, 27,3, 20,6, 9,5.

**Exemplo 37****Preparação de 3-[1-(2-di-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (38)**

Preparou-se o composto do título **(38)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

HPLC: 99,0%,  $t_R = 1,62$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 443 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,96-7,94 (m, 2H), 7,82 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 5,13-5,06 (picos mascarados), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,33-3,24 (picos mascarados), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,51 (s, 6H), 1,41-1,40 (m, 2H), 1,09 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,94 (s, 9H);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  165,5, 156,5, 140,1, 134,8, 134,7, 134,0, 126,5, 120,0, 114,6, 113,6, 56,9, 51,7, 45,2, 42,0, 35,9, 31,9, 30,6, 30,2, 22,6, 18,3.

**Exemplo 38****Preparação de N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (39)**

Preparou-se o composto do título **(39)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 97,9%,  $t_R = 1,49$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 401 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,98 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,24 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 6,39 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 4,97-4,89 (picos mascarados), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,34-3,28 (picos mascarados), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,31-2,29 (m, 1H), 1,39-1,38 (m, 9H), 1,07 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,9 (s, 9H);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  165,5, 156,9, 140,5, 134,7, 134,4, 126,3, 118,9, 115,9, 113,8, 53,2, 51,5, 44,2, 42,8, 35,7, 31,9, 30,9, 30,2, 29,6, 19,1, 18,8.

**Exemplo 39****Preparação de 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (40)**

Preparou-se o composto do título **(40)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 100,0%,  $t_R = 1,57$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 387 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,96 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78-7,75 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 4,96-4,89 (picos mascarados), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,36-3,28 (picos mascarados), 3,26-3,14 (m, 3H), 2,31-2,30 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 5H), 1,07 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,92 (s, 9H);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  165,6, 156,9, 140,6, 134,9, 134,5, 134,2, 126,2, 118,7, 116,0, 113,7, 51,6, 46,5, 45,0, 42,7, 35,8, 31,9, 30,8, 30,2, 22,6, 11,4.

**Exemplo 40****Preparação de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (41)**

Preparou-se o composto do título **(41)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 85,6%,  $t_R = 1,55$  minutos.

LC-MS m/z: 415 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,91 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 7,80 (br, d, 1H,  $J = 8,9$  Hz), 7,68 (d, 2H,  $J = 15,8$  Hz), 6,58 (d, 1H,  $J = 15,8$  Hz), 4,96 (br, q, 2H), 3,64 (br, q, 2H), 3,43 (q, 4H,  $J = 7,3$  Hz), 1,40 (t, 8H), 1,09 (br, d, 4H,  $J = 6,6$  Hz), 0,94 (br, s, 10H);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  156,8, 140,4, 135,8, 134,4, 134,3, 126,1, 115,8, 113,2, 119,7, 119,2, 51,6, 50,3, 40,3, 35,8, 31,9, 22,6, 9,0.

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

Preparou-se o composto do título **(42)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,0%,  $t_R = 0,68$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 345 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8,15 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 7,68 (d, 1H,  $J = 15,8$  Hz), 6,63 (d, 1H,  $J = 15,8$  Hz), 5,08 (br, t, 2H), 3,70 (br, t, 2H), 3,44 (br, m, 4H), 3,35 (t, 2H), 2,03 (br, m, 2H), 1,44 (t, 6H,  $J = 7,2$  Hz), 1,20 (t, 3H);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  165,5, 157,4, 139,8, 135,5, 133,5, 132,3, 120,7, 120,7, 114,5, 114,3, 40,8, 28,5, 21,0, 13,9, 9,1.

**Exemplo 42****Preparação de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-(2-metil-sulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (45)**

Preparou-se o composto do título **(45)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Rendimento: 17 mg (em dois passos) na forma de sal de TFA.

Pureza por HPLC a 254 nm: 80%,  $t_R = 0,50$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 377 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,79 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,66 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,44 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 4,83 (2H, mascarado por D<sub>2</sub>O, identificado por COSY), 3,57 (2H, m), 3,41 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,32 (4H), 3,01 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,89 (3H, s), 1,30 ~1,25 (9H, sobreposto a t).

**Exemplo 43****Preparação de 3-[2-butil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (46)**

Preparou-se o composto do título (46) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 98,4%,  $t_R = 1,56$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 345 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,95 (3H, t), 1,22 (6H, m), 1,42 (2H, m), 1,80 (2H, m), 3,13 (2H, m), 3,41 (3H, t), 4,69 (2H, t), 6,58 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,90 (2H, m), 9,14 (2H, s br).

**Preparação de base livre do composto do título:**

Adicionou-se  $NH_2OH.HCl$  (12 equivalentes) a uma solução pré-agitada do éster metílico (1 equivalente) em metanol seco. Agitou-se a mistura em banho de água e gelo durante cerca de 10 minutos, seguido de adição de solução de metóxido de sódio (20 equivalentes). A HPLC mostrou a reacção terminada após 20 minutos, observou-se menos de 1% do ácido.

Tratou-se o produto bruto anterior com 1M de  $HCl$  até todo o precipitado se dissolver (pH cerca de 1-2). Corrigiu-se cuidadosamente o valor de pH para cerca de 7-8 usando  $NaOH$  ou  $NaHCO_3$ , recolheu-se por filtração o precipitado que se formou. Lavou-se o sólido com água uma vez. Fez-se a suspensão do sólido anterior em metanol e novamente água e tratou-se com  $HCl$  6N até se dissolver tudo, corrigiu-se cuidadosamente o valor de pH para cerca de 7-8 usando  $NaOH$  e  $NaHCO_3$ . Recolheu-se novamente, por filtração, o precipitado que se formou; obteve-se o composto base livre por secagem em vácuo, o rendimento foi cerca de 80%-85%.

**Preparação do sal cloridrato do composto do título:**

Efectuou-se uma suspensão do composto de base livre anterior em metanol e água e tratou-se com  $HCl$  6N (2,8 equivalentes). A solução tornou-se límpida. Após a remoção do metanol num evaporador rotativo, obteve-se o sal

cloridrato por liofilização. Efectuou-se ainda a sua recristalização a partir de metanol (pureza por HPLC a 254 nm: > 99%).

#### **Exemplo 44**

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

Preparou-se o composto do título (47) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 98,2%,  $t_R = 1,72$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 359 ([MH]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95 (3H, t), 1,22 (6H, m), 1,45 (2H, m), 1,82 (2H, m), 2,14 (2H, m), 3,17 (4H, m), 3,28 (1H, m), 4,52 (2H, t), 6,62 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,89 (2H, m), 8,80 (2H, s br).

#### **Exemplo 45 (Exemplo de referência)**

##### **Preparação de 3-[1-(1-benzil-piperidin-4-il)-2-butil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (48)**

Preparou-se o composto do título (48) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 96,7%,  $t_R = 1,35$  minutos.

LC-MS m/z: 433 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,94 (3H, s), 1,41 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,99-3,10 (2H, m), 3,24 (4H, m), 3,68 (2H, m), 4,38 (2H, s), 5,01 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,47-7,49 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,69 (3H, m), 7,97 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,35 (2H, s), 11,95 (1H, s).

**Exemplo 46****Preparação de 3-[2-butil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (44)**

Preparou-se o composto do título (44) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 98%.

LCMS m/z: 331 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,88 (s br, 1H), 9,12 (s br, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,71 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz), 7,62 (d, 1H,  $J = 15,7$  Hz), 6,59 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 4,67 (tipo t, 2H), 3,42 (s br, 2H), 3,08 (q, 2H,  $J = 7,7$  Hz, Pr-CH<sub>2</sub>), 3,05 (s br, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,18 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 0,95 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz);

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162,6, 156,2, 138,0, 135,0, 133,5, 131,6, 123,5, 119,2, 114,8, 112,1, 44,5, 42,4, 40,6, 28,2, 25,2, 21,7, 13,5, 10,8.

**Exemplo 47****Preparação de 3-[2-but-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (49)**

Preparou-se o composto do título (49) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

HPLC: 99,0%,  $t_R = 1,61$  minutos.

LCMS m/z: 329 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,85 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 6,40 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 6,02-5,92 (m, 1H), 5,19 (dd,  $J = 17,1, 1,3$  Hz, 1H), 5,12 (dd,  $J = 10,2, 0,9$  Hz, 1H), 4,80 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,62 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,71 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,35 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  178,3, 157,1, 140,7, 136,5, 133,9, 125,9, 118,8, 117,6, 116,2, 113,2, 101,5, 67,6, 46,4, 44,9, 42,4, 31,6, 26,7, 20,7, 11,4.



**Exemplo 48****Preparação de 3-[2-hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (50)**

Preparou-se o composto do título **(50)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 94,4%,  $t_R = 1,32$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 373 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,80 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,74 (1H, s), 7,64 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,50 (1H, d,  $J = 13,6$  Hz), 6,42 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 4,65 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz), 3,48 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz), 3,38 (1H, qt,  $J = 6,5$  Hz), 3,13 (2H, t,  $J = 5,9$  Hz), 1,82 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 1,44 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 1,29 (7H, m), 0,84 (6H, d,  $J = 7,0$  Hz).

**Exemplo 49****Preparação de 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (51)**

Preparou-se o composto do título **(51)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 100%,  $t_R = 1,49$  minutos.

LCMS m/z: 331 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0,85 (9H, s), 1,03 (2H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,34 (2H, m), 2,27 (1H, m), 3,00 (6H, s), 3,24-3,27 (4H, m), 4,79 (3H, m), 6,53 (1H, d,  $J = 15,72$  Hz), 7,62 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 7,75 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,86 (1H, s), 7,87 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz).

**Exemplo 50****Preparação de 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (52)**

Preparou-se o composto do título **(52)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando

matérias-primas adequadas. Descreveram-se os procedimentos detalhados ou modificados do modo seguinte.

### **Passo 3:**

Adicionou-se, em porções,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (31,45 g, 139,4 mmol, 5 equivalentes) a uma solução agitada de éster metílico do ácido 3-[4-(2-etilamino-etilamino)-3-nitrofenil]-acrílico (8,174 g, 27,87 mmol) e heptaldeído (4,85 g, 42,47 mmol, 1,52 equivalentes) em AcOH e MeOH (1:9 v/v, 300ml). Aqueceu-se a mistura resultante até 40°C com agitação. Monitorizou-se o progresso da reacção por LC/MS. Quando a reacção terminou, removeu-se o solvente a pressão reduzida a temperatura inferior a 40°C. Diluiu-se o resíduo resultante com EtOAc (50 ml) depois alcalinizou-se (pH >10) com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aquoso saturado e efectuou-se a extracção com diclorometano ( $\times 3$ ). Pode ser necessário filtrar para remover os precipitados brancos ou suspensão derivada de estanho para obter camadas claramente separadas. Combinaram-se os extractos orgânicos, secaram-se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraram-se e evaporaram-se até à secura. Purificou-se o resíduo oleoso resultante por cromatografia de coluna *flash* (sílica,  $\phi 67 \times 65$  mm, solvente MeOH/DCM, gradiente de 0 a 10%). Obteve-se éster metílico do ácido 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico na forma de um sólido amarelo (4,445 g, 44,6%).

Pureza por HPLC a 254 nm: 98,8%,  $t_R = 1,71$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 358 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 7,43 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,4$  Hz), 7,33 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,43 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 4,22 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 3,80 (3H, s), 3,01 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 2,89 (2H, t,  $J = 7,9$  Hz), 2,65 (2H, q,  $J = 7,1$  Hz), 1,91 (2H, penteto,  $J = 7,8$  Hz), 1,46 (2H, m), 1,35 (4H, m), 1,07 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 0,90 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz).

Podia efectuar-se a recristalização do sólido a partir de hexanos - éter para originar um sólido branco ou amarelo pálido com pureza por HPLC a 254 nm: 99,2%.

Numa outra experiência a partir de 2,725 g de éster metílico do ácido 3-[4-(2-etilamino-etilamino)-3-nitro-

fenil]-acrílico, obteve-se o composto do título com 52,8% de rendimento (1,753 g).

#### **Passo 4:**

Adicionou-se solução de NaOMe em MeOH (25%, 4,37 M, 55 ml, 240 mmol) a uma solução de éster metílico do ácido 3 [1-(2-etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (4,428 g, 12,39 mmol) e  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (8,66 g, 124,7 mmol) em MeOH seco (50 ml) agitada e arrefecida numa banho de acetona e gelo seco. Agitou-se então a mistura reaccional à temperatura ambiente. Monitorizou-se o progresso da reacção por LC/MS (normalmente a reacção termina em 30-90 min) e extinguiu-se pela adição de HCl 6N (40 ml). Adicionou-se água Milli-Q à mistura (pureza por HPLC a 254 nm = 94,6%), corrigiu-se o pH ~ 8 por NaOH 1N e evaporou-se para remover o solvente orgânico. Lavou-se o resíduo resultante com água Milli-Q (x3) e dissolveu-se de novo em MeOH-DCM, filtrou-se a solução e diluiu-se com água Milli-Q. Evaporou-se a suspensão para remover o solvente orgânico e lavou-se o resíduo resultante com água Milli-Q (x2). Obteve-se a base livre do composto do título (pureza por HPLC a 254 nm = 98%). Podia realizar-se a recristalização da base livre a partir de MeOH - acetato de etilo para originar um sólido branco ou amarelo pálido.

#### **Passo 5: Formação do sal de ácido clorídrico**

Dissolveu-se a base livre anterior em MeOH e excesso de HCl 6N (pH final <2) e evaporou-se a solução límpida até à secura e depois diluiu-se com MeOH, efectuou-se a co-evaporação com PhMe (x1) e EtOAc (x2). Efectuou-se a recristalização do sólido a partir de MeOH-EtOAc para obter um sólido branco ou amarelo pálido (3,298 g, 61,7%).

Pureza por HPLC a 254 nm: 98,4~99,6%,  $t_R = 1,23$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 359 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,33 (NH residual), 8,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,34 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,88 (2H, sobreposto com DHO, identificado por COSY), 3,63 (2H, tipo t br), 3,32 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,15 (2H, q, J = 7,1), 1,94

(2H, penteto,  $J = 7,1$ ), 1,53 (2H, penteto,  $J = 6,7$  Hz), 1,42-1,31 (4H, m), 1,33 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 0,88 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  163,4, 155,8, 138,1, 133,0, 132,0, 130,3, 125,1, 117,4, 112,8, 112,5, 44,5, 43,2, 41,1, 30,5, 28,0, 25,3, 25,2, 21,6, 12,4, 9,6.

Anal. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ ) Cl: calculado, 16,44; verificado, 16,00.

### Exemplo 51

#### Preparação de N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (53)

Preparou-se o composto do título (53) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

HPLC: 98,1%,  $t_R = 0,63$  minutos.

LC-MS m/z: 385 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### Exemplo 52

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

Preparou-se o composto do título (54) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 0,96$  minutos.

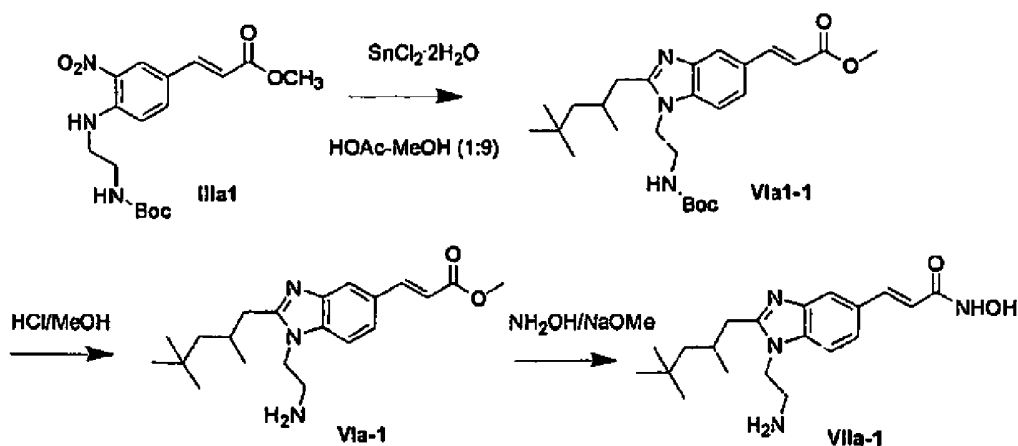
LCMS (ESI) m/z: 357 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,87 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,72 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,49 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,44 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 5,44 (1H, m), 5,38 (1H, m), 4,84 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 3,61 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 3,20 (2H, t,  $J = 4,2$  Hz) 2,97 (6H, s), 2,61 (4H, qt,  $J = 7,1$  Hz), 1,93 (2H, qn,  $J = 7,7$  Hz), 0,78 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  163,6, 160,0, 155,1, 138,1, 134,1, 133,1, 131,9, 131,6, 124,7, 123,9, 118,2, 117,2, 114,3, 113,1, 111,8, 53,2, 42,1, 38,8, 24,8, 23,3, 19,4, 12,4.

**Exemplo 53**

Preparação de 3-[1-(2-amino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (55)

**Passo 1:**

Adicionou-se  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (184 mg, 0,815 mmol) a uma solução agitada de éster metílico do ácido 3-[4-(2-t-butoxi-carbanilamino-etilamino)-3-nitrofenil]-acrilático (IIIa1, 65,2 mg, 0,178 mmol) e 3,5,5-trimetil-hexanal (45  $\mu\text{l}$ , 0,26 mmol) numa mistura de solventes de AcOH-MeOH (1:9 v/v, 2 ml) e DCM (1 ml). Aqueceu-se a mistura resultante até 40°C com agitação durante a noite. Removeu-se o solvente a pressão reduzida e ao resíduo resultante adicionou-se  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aquoso saturado e efectuou-se a extracção com EtOAc ( $\times 3$ ). Os extractos originaram o produto bruto (VIa1-1, 91 mg) com pureza de HPLC a 254 nm: 49,3%,  $t_R = 3,02$  min e 7,9%,  $t_R = 1,97$  min (produto sem -Boc).

LCMS (ESI) m/z: 458 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) e 358 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , produto sem -Boc).

**Passo 2:**

Dissolveu-se o produto bruto anterior (VIa1-1) em MeOH (4 ml) e HCl 6N (1 ml) e aqueceu-se a 70°C durante 30 minutos. Evaporou-se a solução até à secura e efectuou-se a

co-evaporação com PhMe (×2) e MeOH (×1). Dividiu-se o resíduo (**VIa-1** bruto, 81,9 mg) em duas partes (43,4 mg, igual a 0,0945 mmol de **IIIa1**, e 38,5 mg igual a 0,0839 mmol de **IIIa1**).

### Passo 3:

Preparou-se o composto do título (55) em conformidade com o Passo 4 descrito no Exemplo 1, usando o produto bruto (**VIa-1**, 38,5 mg). Obteve-se **VIIa-1** na forma de sal de TFA (2,3 mg, 4,7% a partir de **IIIa1**).

Pureza de HPLC a 254 nm: 92,7%,  $t_R = 1,46$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,81 (1H, s), 7,70 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,65 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,59 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,47 (1H, d br,  $J = 14,6$  Hz), 4,63 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 3,38 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 3,02 (1H, dd,  $J = 15,5, 6,5$  Hz), 2,90 (1H, dd,  $J = 15,3, 8,6$  Hz), 2,20 (1H, br s ou m), 1,33 (1H, dd,  $J = 14,1, 3,4$  Hz), 1,25 (1H, dd,  $J = 14,0, 6,6$  Hz), 0,98 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 0,83 (9H, s).

### Exemplo 54

#### Preparação de 3-[1-(2-amino-etil)-2-(2-metoxi-nonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (56)

Preparou-se o composto do título (56) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 53, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 91,8%,  $t_R = 1,93$  minutos.

LCMS (ESI) m/z: 403 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  alguns picos identificados: 7,81 (1H, s), 7,70~7,58 (3H, m), 6,46 (1H, br d,  $J = 14,4$  Hz), 4,62 (2H, m), 3,69 (1H, br s ou m), 3,38 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,67 (1H, m), 1,56 (1H, m), 1,50~1,20 (10H, m), 0,82 (3H, t,  $J = 6,2$  Hz),

**Exemplo 55****Preparação de 3-[2-butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (57)**

Preparou-se o composto do título (57) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza por HPLC a 254 nm: 100%,  $t_R = 0,42$  minutos.

LCMS m/z: 331 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,49 (3H, m), 1,83 (2H, m), 3,09 (2H, t,  $J = 7,72$  Hz), 3,54 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 4,74 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 6,57 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 7,62 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 7,71 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,93 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,97 (1H, s), 10,68 (2H, s br).

**Exemplo 56****Preparação de 3-[2-hexil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (58)**

Preparou-se o composto do título (58) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

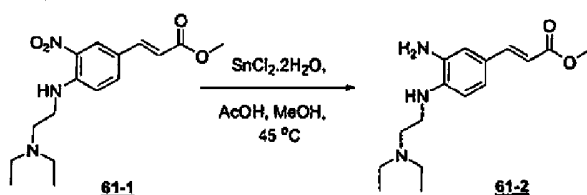
Pureza de HPLC a 254 nm: 100%,  $t_R = 0,42$  minutos.

LCMS m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

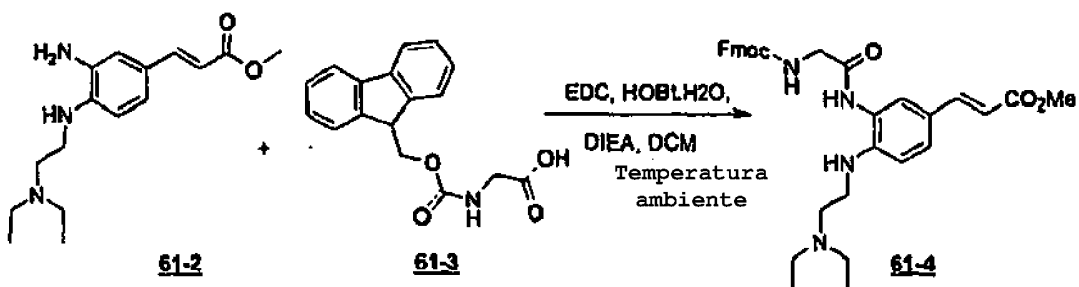
$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz), 1,28-1,54 (6H, m), 1,85 (2H, m), 2,92 (6H, s), 3,09 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,51 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz), 4,76 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz), 6,57 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,70 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,90 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,91 (1H, s), 10,68 (2H, s br).

**Exemplo 57****Preparação de 3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (61)**

Preparou-se o composto do título (61) em conformidade com os procedimentos descritos a seguir. Efectuaram-se os Passos 1 & 2 como no Esquema I.

**Passo 3:**

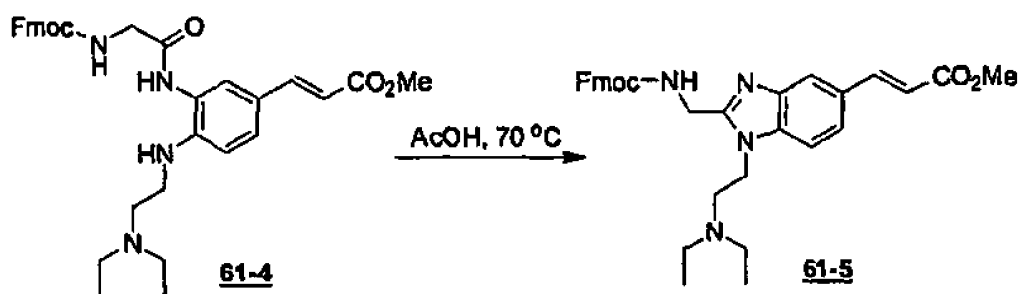
Adicionou-se cloreto de estanho (1,18 g, 10,0 mmol) a uma solução pré-agitada de éster metílico do ácido 3-[4-(2-dietilamino-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (61-1, 280 mg, 1,0 mmol) em ácido acético glacial (5 ml). Aqueceu-se a solução resultante até 45°C durante 17 horas e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente sob vácuo. Adicionou-se água (20 ml) e diclorometano (20 ml) ao resíduo e agitou-se durante 30 minutos. Secou-se a camada orgânica (MgSO<sub>4</sub>), filtrou-se e concentrou-se até à obtenção de um resíduo oleoso. Adicionaram-se 100 ml de éter dietílico e agitou-se durante 4 horas. Obteve-se o produto éster metílico do ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-acrílico com 54,9% de rendimento (207,6 mg). LCMS m/z: 292 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Passo 4:**



A uma solução pré-agitada de éster metílico do ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-acrílico (**61-2**, 1,93 g, 6,65 mmol) e diclorometano (13,3 ml) adicionou-se uma solução cocktail de cloridrato de *N*-(3-dimetilamino-propil)-*N'*-etilcarbodi-imida (2,55 g, 13,31 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (2,04 g, 13,31 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (2,20 ml, 13,31 mmol) e diclorometano (26,6 ml). Após 0,5 h de agitação, adicionou-se Fmoc-Gly-OH (**61-3**, 2,97 g, 9,98 mmol). Quando os reagentes reagiram totalmente, adicionou-se acetato de etilo (100 ml) para diluir a mistura. Lavaram-se os conteúdos orgânicos com hidrogenocarbonato de sódio saturado (2× 25 ml) e salmoura (2× 25 ml), antes da secagem em sulfato de sódio. Filtrou-se então a mistura e concentrou-se em vácuo. Obteve-se o produto éster metílico do ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-acrílico com 67,3% de rendimento (2,54 g). LCMS *m/z*: 571 ([*M*+*H*)<sup>+</sup>).

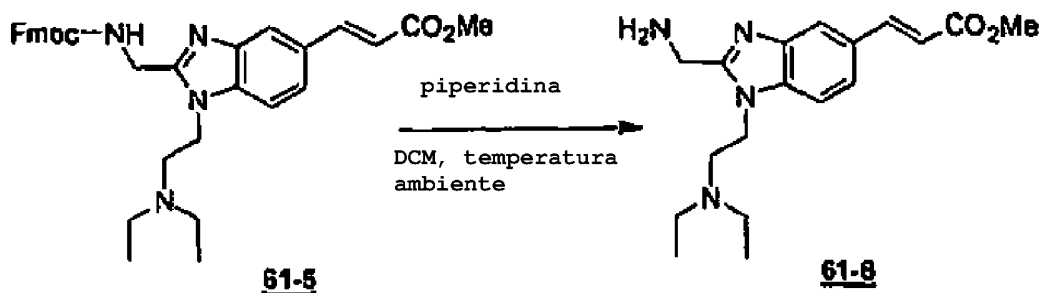
**Passo 5:**



Adicionou-se ácido acético glacial (8,9 ml) a éster metílico de ácido 3-[3-amino-4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-acrílico (**61-4**, 2,54 g, 4,46 mmol) e agitou-se a mistura reaccional a 70°C durante 14 h. Quando a reacção terminou, concentrou-se a mistura em vácuo. Adicionou-se hidrogenocarbonato de sódio saturado (20 ml) e usou-se diclorometano (3× 20 ml) na extracção da camada aquosa. Secaram-se os conteúdos orgânicos combinados em sulfato de sódio antes de se filtrarem e concentrarem em vácuo. Obteve-se o produto éster metílico do ácido 3-{1-(2-

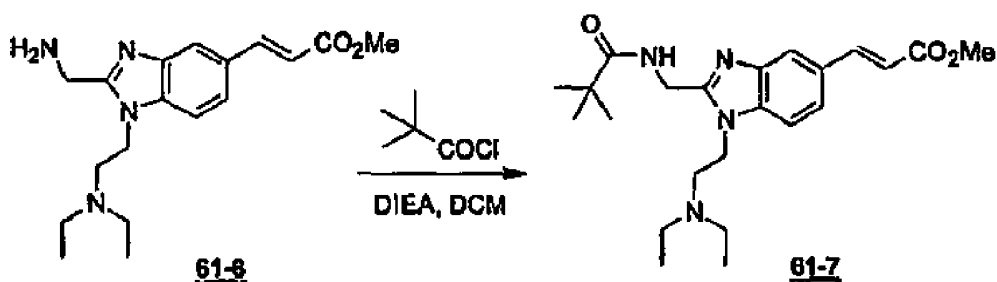
dietilamino-etil)-2-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (**61-5**) com 66,1% (1,62 g). LCMS m/z: 553 ( $[M+H]^+$ ).

**Passo 6:**



Adicionou-se piperidina (1,45 ml, 14,69 mmol) a uma solução pré-agitada de éster metílico de ácido 3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(9-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (**61-5**, 1,62 g, 2,94 mmol) e diclorometano (8,90 ml). Quando a reacção terminou, concentrou-se a mistura em vácuo. Separou-se o produto desejado por HPLC preparativa de fase reversa. Após a liofilização, obtiveram-se 0,52 g (53,6%) de éster metílico do ácido 3-[2-aminometil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico na forma de pó. LCMS m/z: 331 ( $[M+H]^+$ ).

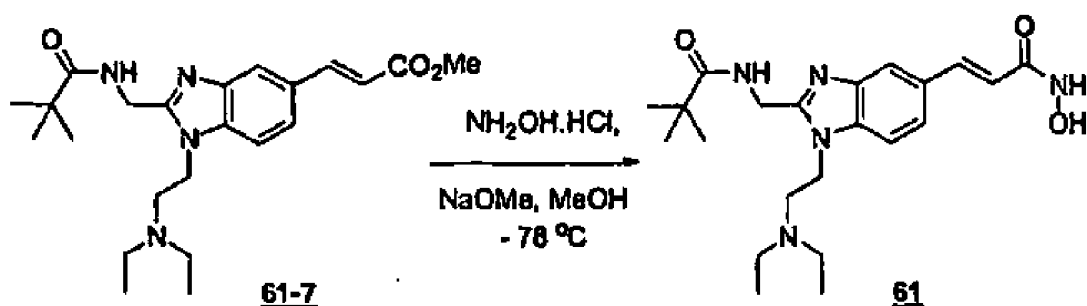
**Passo 7:**



Adicionou-se cloreto de 2,2-dimetil-propionilo (34,6  $\mu$ l, 0,28 mmol) a uma solução pré-agitada de éster metílico do ácido 3-[2-aminometil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (**61-6**, 0,10 g, 0,23 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (97  $\mu$ l, 0,58 mmol) e diclorometano

(1,17 ml) e agitou-se a mistura reaccional resultante à temperatura ambiente durante 1 h. Quando a reacção terminou, adicionou-se acetato de etilo (20 ml) para diluir a mistura. Lavaram-se os conteúdos orgânicos com hidrogenocarbonato de sódio saturado (2× 20 ml) e salmoura (2× 20 ml), antes de se secarem em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtrou-se a mistura e concentrou-se em vácuo. Obteve-se o produto éster metílico do ácido 3-{1-(2-dietilaminoetil)-2-[(2,2-dimetil-propionil-amino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico (**61-7**) com 76,6% (74,1 mg). LCMS m/z: 415 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Passo 8:**



Adicionou-se metóxido de sódio (30% em metanol) (0,8 ml, 3,6 mmol) a -78°C a uma solução agitada de éster metílico do ácido 3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil-propionil-amino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico (**61-7**, 73,8 mg, 0,18 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (124 mg, 1,78 mmol) em MeOH (0,3 ml). Deixou-se então aquecer lentamente a mistura reaccional até à temperatura ambiente. Monitorizou-se a reacção por LC/MS e esta terminou em cerca de 15 minutos. Adicionou-se então lentamente HCl 1N à mistura de reacção a 0°C. Separou-se o produto desejado por HPLC preparativa em fase reversa. Após liofilização, obtiveram-se 22,2 mg (24,3%) de 3-{1-(2-dietilamino-etil)-2-[(2,2-dimetil-propionil-amino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida na forma de um pó.

Pureza de HPLC: 99,5%, t<sub>R</sub> = 0,94 minutos.

LCMS m/z: 416 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J =15,8 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H),

3,75 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,42 (q,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 1,37 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6H), 1,22 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  182,5, 168,9, 162,2, 161,9, 154,8, 140,8, 137,9, 135,0, 133,9, 126,0, 119,3, 117,1, 112,9, 50,9, 40,5, 39,7, 36,7, 27,6, 9,1.

### Exemplo 58

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

Preparou-se o composto do título (59) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 57, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 94,0%,  $t_R = 0,99$  minutos.

LCMS m/z: 444 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### Exemplo 59

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

Preparou-se o composto do título (62) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 57, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 85,1%,  $t_R = 0,58$  minutos.

LCMS m/z: 402 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,88-7,56 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,51 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 4,99-4,79 (m, picos mascarados), 4,81 (s, 2H), 3,74 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 3,46-3,41 (m, 4H), 2,31 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H), 0,95 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  117,1, 165,9, 154,6, 140,9, 129,6, 128,4, 127,3, 125,9, 118,6, 112,8, 111,5, 50,7, 40,4, 38,4, 36,4, 19,9, 14,0, 9,0.

**Exemplo 60****Preparação de 3-[2-(3,3-Dimetil-butil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (63)**

Preparou-se o composto do título **(63)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

HPLC: 99,0%,  $t_R = 0,93$  minutos.

LCMS m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,5 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,75-7,74 (m, 2H), 7,16 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 6,31 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 4,89 (s br., 2H), 3,72 (s br., 2H), 3,29-3,18 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,35 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,09 (s, 9H);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  165,7, 158,4, 140,4, 134,9, 134,5, 134,2, 126,2, 122,5, 119,2, 115,6, 113,4, 55,3, 44,0, 40,8, 40,7, 31,3, 29,3, 22,9.

**Exemplo 61****Preparação de 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(3,3-Dimetil-butil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (64)**

Preparou-se o composto do título **(64)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

HPLC: 99,0%,  $t_R = 0,83$  minutos.

LCMS m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,94 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 6,64 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 4,93 (s br., 2H), 3,76 (s br., 2H), 3,22 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 3,09 (s, 6H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,08 (s, 9H);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  165,4, 158,4, 140,2, 134,5, 134,2, 133,2, 126,5, 118,8, 115,3, 113,9, 46,4, 45,1, 42,9, 40,6, 31,3, 29,2, 22,9, 11,4.

**Exemplo 62****Preparação de 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (65)**

Preparou-se o composto do título (65) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 98,5%,  $t_R = 0,78$  minutos.

LCMS m/z: 345 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,83 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,04 (2H, m), 3,50 (2H, t), 4,70 (2H, m), 6,55 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,81 (2H, m), 10,42 (1H, s br).

**Exemplo 63****Preparação de 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (64)**

Preparou-se o composto do título (64) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 91,1%,  $t_R = 0,68$  minutos

LCMS m/z: 357 ( $[M+H]^+$ ).

**Exemplo 64****Preparação de 3-[1-(2-etilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (68)**

Preparou-se o composto do título (68) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 98,4%,  $t_R = 0,87$  minutos.

LCMS m/z: 345 ( $[M+H]^+$ ).

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

Preparou-se o composto do título (71) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 97,4%,  $t_R = 0,95$  minutos.

LCMS m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89 (3H, m), 1,22 (6H, d), 1,38 (4H, m), 1,82 (2H, m), 2,99 (3H, m), 4,56 (2H, m), 6,51 (1H, d), 7,59 (2H, d), 7,64 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,74 (2H, s br).

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

Preparou-se o composto do título (74) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 96,0%,  $t_R = 1,12$  minutos.

LCMS m/z: 345 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,76 (2H, s), 7,70 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,50 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 6,43 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 4,81 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz), 3,49 (2H, s br), 3,15 (2H, dt,  $J = 4,8$  Hz), 2,71 (3H, s), 1,85 (2H, qn,  $J = 5,1$  Hz), 1,46 (2H, m), 1,33 (4H, m), 0,85 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz);

$^{13}C$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  163,7, 157,8, 138,5, 132,7, 124,2, 117,6, 113,7, 111,2, 40,2, 32,2, 30,5, 28,0, 25,6, 25,1, 21,6, 12,3.

**Exemplo 67****Preparação de N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (75)**

Preparou-se o composto do título (75) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

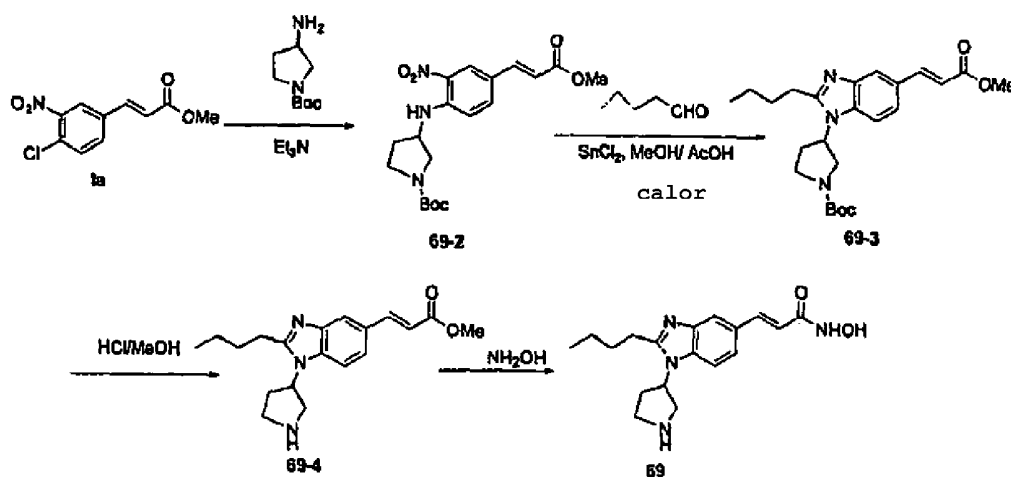
Pureza de HPLC a 254 nm: 97,8%,  $t_R = 0,80$  minutos.

LCMS m/z: 331 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,14 (2H, m), 3,38 (2H, t), 4,70 (2H, m), 6,57 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,73 (1H, m), 7,96 (2H, m), 9,13 (2H, s).

### Exemplo 68 (Exemplo de referência)

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



#### Passo 1:

Adicionou-se éster t-butílico do ácido 3-amino-pirrolidina-1-carboxílico (11,2 g, 60 mmol) a uma solução de *trans*-4-cloro-3-nitrocinaurato de metilo (**Ia**, 4,8 g, 20 mmol) em trietilamina (5,5 ml, 40 mmol), depois aqueceu-se a mistura resultante até 100°C durante 8 horas, depois adicionou-se uma outra porção de *trans*-4-cloro-3-nitrocinaurato de metilo (4,8 g, 20 mmol) e trietilamina (5,5 ml, 40 mmol), deixou-se a mistura resultante agitar durante a noite a 100°C, depois extinguiu-se a reacção adicionando 200 ml de DCM e 80 ml de solução 1M de HCl. Após a separação da camada de DMC, efectuou-se a extracção da solução aquosa com DMC uma vez mais, e combinou-se com a solução de DMC anterior, que depois se lavou com salmoura, secou sobre sulfato de sódio, depois filtrou através de uma coluna curta de sílica gel, e enxaguou com mistura de acetato de etilo e hexanos (2:1) até a banda de cor laranja ser totalmente lavada para baixo. Após a remoção de solvente



a pressão reduzida, obteve-se o resíduo **69-2** (cerca de 80% de rendimento na maioria dos casos) na forma de sólido laranja, que é suficientemente puro (95% de pureza de HPLC) para o passo a seguir. LCMS m/z: 292 ([M-Boc+H]<sup>+</sup>).

### **Passo 2:**

A uma solução de composto **69-2** (7,84 g, 20,0 mmol) em 100 ml de mistura de MeOH e AcOH (1:9), adicionou-se o correspondente aldeído (3,0 ml, 30,0 mmol) e cloreto de estanho (22,6 g, 100 mmol), agitou-se a mistura resultante a 42°C durante 24 horas. Diluiu-se então a mistura usando acetato de etilo (300 ml) à temperatura ambiente, e depois extinguiu-se com carbonato de sódio saturado (30 ml). Agitou-se a mistura resultante durante mais 1 hora, depois decantou-se a camada orgânica para um outro balão cónico. Efectuou-se a suspensão do sólido deixado no balão de reacção com uma outra porção de acetato de etilo (300 ml), que depois se decantou e combinou com a porção anterior de acetato de etilo e depois filtrou através de uma coluna curta de sílica gel e lavou com acetato de etilo, após a remoção do filtrado a pressão reduzida, o resíduo era suficientemente puro para o próximo passo e também podia ser purificado em coluna (hexanos : EtOAc = 1:2) para originar um sólido amarelo pálido **69-3** (3,8 g, 44%).

LC-MS m/z: 456 ([M+H]<sup>+</sup>).

### **Passo 3:**

Adicionou-se HCl 1,25 M em MeOH (4 ml) a um balão carregado com composto **69-3** (456 mg, 1mmol), depois aqueceu-se até ao refluxo a mistura resultante durante 2 horas, a qual depois se evaporou até à secura a pressão reduzida para originar o composto 4 na forma de sal de HCl, que é suficientemente puro para o passo a seguir sem qualquer purificação.

LC-MS m/z: 356 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Passo 4:**

A uma solução do produto bruto anterior **69-4** (cerca de 0,16 mmol) em MeOH (0,5 ml), adicionou-se uma solução de reserva de NH<sub>2</sub>OH pré-preparada (2,0 M, 2 ml). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 2 horas. Após a extinção com TFA (0,4 ml), submeteu-se a mistura resultante a purificação por HPLC para produzir 25 mg de 3-(2-butil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida.

Pureza de HPLC: 98%;

LCMS m/z: 329 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,95 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,52-2,82 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,80 (2H, m), 5,55 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,78-7,92 (2H, m).

**Exemplo 69 (Exemplo de referência)****Preparação de 3-(2-Butil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (70)**

Preparou-se o composto do título **(70)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 78, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 98%.

LCMS m/z: 343 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (2H, m), 1,79 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,60 (2H, m), 4,98 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (1H, s) (1H, d, J=8,0Hz),

**Exemplo 70 (Exemplo de referência)****Preparação de 3-(2-hexil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (80)**

Preparou-se o composto do título **(80)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 68, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 98%.

LCMS m/z: 357 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,84 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,22-1,38 (4H, m), 1,44 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,52-2,82 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,80 (2H, m), 5,56 (1H, m), 6,48 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,65 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,84 (1H, s), 7,90 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz).

### **Exemplo 71 (Exemplo de referência)**

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

Preparou-se o composto do título **(81)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 68, usando **69-4** via aminação redutiva para introduzir um grupo metilo.

Pureza de HPLC: 98%.

LCMS m/z: 343 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,99 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,52 (2H, m), 1,83 (2H, m), 2,65-2,92 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,15-3,25 (2H, m), 3,58 (1H, br.), 3,90 (2H, m), 5,73 (1H, m), 6,51 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 7,69 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,88 (1H, s), 8,00 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz).

### **Exemplo 72 (Exemplo de referência)**

#### **Preparação de 3-(2-hexil-1-piperidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (82)**

Preparou-se o composto do título **(82)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 68, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 97%.

LCMS m/z: 343 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,99 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,52 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,04 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,61 (1H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 3,49 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,78 (1H, t,  $J = 12,0$  Hz), 4,98 (1H, m), 6,53 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,70 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,86 (1H, s), 8,06 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz).

**Exemplo 73 (Exemplo de referência)****Preparação de 3-(2-butil-1-piperidin-3-il-1H-benzimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (83)**

Preparou-se o composto do título **(83)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 68, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 97%.

LCMS m/z: 371 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,88 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,22-1,42 (4H, m), 1,47 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,04 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,62 (1H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,78 (1H, t,  $J = 12,0$  Hz), 5,01 (1H, m), 6,53 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,62 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,70 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,86 (1H, s), 8,06 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz).

**Exemplo 74 (Exemplo de referência)****Preparação de (E)-N-hidroxi-3-(1-(1-metilpiperidin-3-il)-2-pentil-1H-benzimidazol-5-il)acrilamida (86)**

Preparou-se o composto do título **(86)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 71, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 99,3%,  $t_R = 1,06$  min;

LCMS m/z: 371 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,18 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 6,58 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 5,21 (s br, 1H), 3,69 (s br, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,37-3,27 (picos mascarados), 3,03 (s, 3H), 2,66 (s br, 1H), 2,29-2,22 (m, 3H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,54-0,94 (m, 4H), 0,96 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  165,6, 157,6, 139,9, 134,6, 134,1, 132,5, 126,3, 120,4, 115,5, 115,2, 54,9, 54,4, 53,3, 44,1, 32,4, 27,5, 27,3, 26,8, 23,2, 23,1, 14,2.

**Exemplo 75 (Exemplo de referência)****Preparação de (E)-3-(2-hexil-1-(1-(2-hidroxietil)-piperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida (90)**

Preparou-se o composto do título **(90)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 68, usando matérias-primas adequadas e alquilação da piperidina com 2-bromoetanol.

LCMS m/z: 415 ( $[M+H]^+$ ).

**Exemplo 76 (Exemplo de referência)****Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(1-pentil-piperidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (94)**

Preparou-se o composto do título **(94)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 68, usando matérias-primas adequadas (ácido fórmico para a formação do anel de benzimidazole e aminação redutiva da piperidina com pentanal).

Pureza de HPLC: 95%;

LCMS m/z: 357 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,04 (s, 1H), 7,94 (s br, 2H), 7,78 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 7,70 (d, 1H,  $J = 15,7$  Hz), 6,57 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz), 5,14-5,10 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H,  $J = 88,0, 9,0$  Hz), 3,48-3,13 (m, 4H), 2,43-2,12 (m, 4H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 4H), 0,94 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz).

**Exemplo 77 (Exemplo de referência)****Preparação de N-Hidroxi-3-[1-(1-fenetil-piperidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida (96)**

Preparou-se o composto do título **(96)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 98,6%;

LCMS m/z: 391 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,93 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,76 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,70 (d, 1H,  $J = 15,8$

Hz), 7,35-7,24 (m, 6H), 6,56 (d, 1H,  $J = 15,7$  Hz), 5,10 (t, 1H,  $J = 11,4$  Hz), 3,91 (dd, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,46-2,13 (m, 6H).

#### **Exemplo 78 (Exemplo de referência)**

##### **Preparação de N-Hidroxi-3-{1-[1-(3-fenil-propil)-piperidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida (97)**

Preparou-se o composto do título **(97)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 94,5%;

LCMS m/z: 405 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,68 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 7,71 (d, 1H,  $J = 15,7$  Hz), 7,69 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 7,31-7,17 (m, 6H), 6,54 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 3,71 (dd, 2H,  $J = 66$  Hz, 10,9 Hz), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,73 (t, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 2,38-2,04 (m, 8H).

#### **Exemplo 79 (Exemplo de referência)**

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

Preparou-se o composto do título **(99)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 91,9%;  $t_R = 1,10$  min.

LCMS m/z: 357 ( $[MH]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,91 (9H, s), 1,52 (4H, m), 3,09 (1H, m), 3,29 (6H, m), 6,52 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,82 (1H, s), 10,25 (1H, s br).

**Exemplo 80 (Exemplo de referência)****Preparação de 3-{1-[2-(Etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (79)**

Preparou-se o composto do título (79) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 99%;  $t_R = 0,68$  min.

LCMS m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,89 (3H, m), 1,23 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,52 (2H, m), 4,77 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,71 (1H, m), 7,92 (2H, m), 10,48 (1H, s br).

**Exemplo 81****Preparação de 3-{2-Butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (85)**

Preparou-se o composto do título (85) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 95,8%;  $t_R = 1,04$  min.

LCMS m/z: 345 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,95 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,13 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,54 (2H, m), 4,80 (2H, m), 6,60 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,75 (1H, m), 7,92 (2H, m), 10,59 (1H, s br).

**Exemplo 82****Preparação de 3-(2-Butil-1-{2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (91)**

Preparou-se o composto do título (91) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 93,5%;  $t_R = 0,50$  min.

LCMS m/z: 389 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,94 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,83 (4H, m), 3,04 (2H, m), 3,31 (4H, m), 3,50 (4H, m), 4,72 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,90 (1H, m), 10,20 (1H, s br).

### Exemplo 83

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

Preparou-se o composto do título (92) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 93,5%;  $t_R = 0,50$  min.

LC-MS m/z: 389 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,94 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,83 (4H, m), 3,04 (2H, m), 3,31 (4H, m), 3,50 (4H, m), 4,72 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,90 (1H, m), 10,20 (1H, s br).

### Exemplo 84 (Exemplo de referência)

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

Preparou-se o composto do título (95) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 99,9%;

LC-MS m/z: 331 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,29 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,82 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,56 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 6,53 (d, 1H,  $J = 15,5$  Hz), 5,0-4,95 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,42 (dd, 2H,  $J = 13,3, 7,1$  Hz), 3,28-3,26 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,43 (qt, 2H,  $J = 7,4, 3,8$  Hz), 1,38 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,00 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz).



**Exemplo 85****Preparação de 3-[2-(4-Ciano-butil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (101)**

Preparou-se o composto do título (101) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 57, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 99,9%;

LC-MS (ESI) m/z: 384 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,78 (1H, s) 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 16,9 Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,70 (2H, em pico de água), 3,50 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,32 (4H, qt, J = 7,3 Hz), 3,07 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,50 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,99 (2H, q, J = 7,5 Hz), 1,78 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,29 (6H, t, J = 7,3 Hz).

**Exemplo 86 (Exemplo de referência)****Preparação de 3-{1-[2-(Butil-isopropil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (108)**

Preparou-se o composto do título (108) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 98,8%; t<sub>R</sub> = 1,33 min.

LC-MS (ESI) m/z: 345 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90 (3H, m), 1,25 (6H, d), 1,35 (2H, m), 1,64 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,51 (1H, m), 3,73 (2H, m), 4,74 (2H, m), 6,52 (1H, d), 7,53 (2H, m), 7,64 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,62 (1H, m), 9,40 (1H, s br), 10,72 (1H, s br).

**Exemplo 87 (Exemplo de referência)****Preparação de N-hidroxi-3-{1-[2-(isopropil-pentil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida (109)**

Preparou-se o composto do título (109) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

LC-MS m/z: 359 ([M+H]<sup>+</sup>).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,88 (3H, t), 1,25 (10H, m), 1,64 (2H, m), 3,12 (2H, m), 3,51 (1H, br), 3,60 (1H, br), 3,73 (1H, br), 4,74 (2H, t), 6,51 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,46 (1H, br).

### Exemplo 88

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

Preparou-se o composto do título (110) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 57, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 95,4%;

LC-MS (ESI) m/z: 347 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,96 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,90 (1H, s) 7,81 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,59 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz); 6,55 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 4,96 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,69 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,44 (4H, qt,  $J = 7,2$  Hz), 3,31 (2H, encaixado em pico de MeOD), 2,51 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 2,05-1,98 (2H, m), 1,78 (2H, m,  $J = 7,4$  Hz), 1,70 (2H, m,  $J = 6,4$  Hz), 1,41 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz).

### Exemplo 89 (Exemplo de referência)

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

Preparou-se o composto do título (111) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Sal de TFA.

Pureza de HPLC: 97,7%;

LC-MS m/z: 359 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 7,89 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 7,51 (d, 1H,  $J = 15,7$  Hz), 6,46 (d, 1H,  $J = 15,7$  Hz), 4,98-4,93 (m, 2H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,38 (dd, 2H,  $J = 13,3, 7,2$  Hz), 3,22-3,18 (m, 2H), 1,60-1,59 (m, 2H), 1,33 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 0,91 (s, 9H).

Sal de HCl.

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

**Exemplo 90 (Exemplo de referência)****Preparação de 3-{1-[2-etil-propil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (112)**

Preparou-se o composto do título **(112)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 98,1%;

LC-MS m/z: 315 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,43 (s, 1H), 7,99 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,53 (d, 1H,  $J = 15,7$  Hz), 6,50 (d, 1H,  $J = 15,5$  Hz), 5,00-4,96 (m, 2H), 3,78 (t, 2H,  $J = 6,1$  Hz), 3,37 (dd, 2H,  $J = 14,2, 7,2$  Hz), 3,22-3,19 (m, 2H), 1,75 (qt, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 1,33 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 0,99 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz).

**Exemplo 91 (Exemplo de referência)****Preparação de N-Hidroxi-3-(1-{2-[isopropil-(2-metil-pentil)-amino]-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida (113)**

Preparou-se o composto do título **(113)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

LC-MS m/z: 373 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,86-0,97 (7H, m), 1,14-1,28 (12H, m), 4,70 (2H, b), 6,49 (1H, d), 7,58-7,62 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,48 (1H, s).

**Exemplo 92****Preparação de 3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (116)**

Preparou-se o composto do título **(116)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 57, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 98,2%; %,  $t_R = 1,27$  min.

LC-MS (ESI) m/z: 373 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,85 (1H, s), 7,78 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,70 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,15 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,53 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 4,81 (2H), 3,63 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 3,41 (2H, qt,  $J = 7,2$  Hz), 3,29 (2H), 2,82 (3H, s), 1,74 (2H, m), 1,37 (11H, m), 0,93 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz).

**Exemplo 93****Preparação de 3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (117)**

Preparou-se o composto do título **(117)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 57, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 97,3%;  $t_R = 1,50$  min.

LC-MS (ESI) m/z: 399 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,95 (1H, s), 7,70 (2H, s), 7,62 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,46 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 5,24 (2H), 3,50 (2H, t,  $J = 8,8$  Hz), 3,31 (2H, qt,  $J = 7,2$  Hz), 3,17 (2H), 1,63 (2H, m), 1,35 (2H, qt,  $J = 7,5$  Hz), 1,29 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 0,92 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz).

**Exemplo 94****Preparação de 3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (118)**

Preparou-se o composto do título **(118)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 57, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 94,6%;  $t_R = 2,07$  min.

LC-MS (ESI) m/z: 427 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8,04 (1H, s), 7,80 (2H, s), 7,72 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,56 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 4,85 (2H), 3,61 (2H, t,  $J = 8,5$  Hz), 3,42 (2H, qt,  $J = 7,2$  Hz), 3,26 (2H), 1,75 (2H, m), 1,39 (9H, m,  $J = 7,5$  Hz), 0,93 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz).

#### **Exemplo 95 (Exemplo de referência)**

##### **Preparação de 3-[1-(2-Dipropilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (120)**

Preparou-se o composto do título **(120)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 100%.

LC-MS m/z: 331 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0,86 (6H, d), 1,64 (4H, m), 3,09 (4H, m), 3,60 (2H, m), 4,76 (2H, m), 6,53 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,75 (1H, m), 9,93 (1H, s br).

#### **Exemplo 96 (Exemplo de referência)**

##### **Preparação de N-Hidroxi-3-(1-{2-[isopropil-(3-metil-butil)-amino]-etil]-1H-benzimidazol-5-il)-acrilamida (121)**

Preparou-se o composto do título **(121)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 98,7%;  $t_R = 1,02$  min.

LC-MS (ESI) m/z: 358 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0,88 (6H, d), 1,28 (6H, m), 1,59 (3H, m), 3,10 (3H, m), 3,68 (2H, m), 4,71 (2H, m), 6,50 (1H, d), 7,50 (2H, m), 7,59 (1H, m), 7,63 (1H, m), 8,52 (1H, m), 9,50 (1H, s br), 10,70 (1H, s br).

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

Preparou-se o composto do título **(122)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 97,8%;  $t_R = 0,93$  min.

LC-MS m/z: 345 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,84 (9H, s), 1,52 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,17 (2H, m), 3,68 (2H, m), 4,80 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,59 (2H, m), 7,86 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,82 (1H, m), 10,10 (1H, s br).

**Exemplo 98 (Exemplo de referência)****Preparação de 3-(1-{2-[(2-etil-butil)-metil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (123)**

Preparou-se o composto do título **(123)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC a 254 nm: 97,7%;  $t_R = 0,87$  min.

LC-MS m/z: 345 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,81 (6H, m), 1,29 (4H, m), 1,69 (1H, m), 2,89 (3H, s), 3,08 (2H, m), 3,59 (2H, m), 4,77 (2H, m), 6,53 (1H, d), 7,52 (2H, m), 7,86 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,80 (1H, m), 9,54 (1H, s br).

**Exemplo 99 (Exemplo de referência)****Preparação de 3-{1-{2-[(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (126)**

Preparou-se o composto do título **(126)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 100%;  $t_R = 1,01$  min.

LC-MS m/z: 331 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,88 (9H, s), 1,44 (2H, m), 2,92 (2H, m), 3,50 (2H, m), 4,66 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,58 (2H, m), 7,82 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,74 (1H, m).

#### **Exemplo 100 (Exemplo de referência)**

##### **Preparação de N-hidroxi-3-{1-[2-(metil-pent-4-enil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida (127)**

Preparou-se o composto do título **(127)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 100%;  $t_R = 0,92$  min.

LC-MS m/z: 329 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,17 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,65 (2H, m), 4,80 (2H, m), 5,03 (2H, m), 5,75 (1H, m), 6,57 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,69 (1H, m), 7,90 (1H, m), 7,97 (1H, m), 8,92 (1H, m), 10,29 (1H, s br).

#### **Exemplo 101 (Exemplo de referência)**

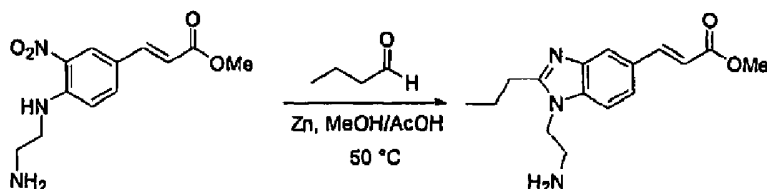
##### **Preparação de 3-(1-{2-[(3,3-dimetil-butil)-propil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (128)**

Preparou-se o composto do título **(128)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 99,0%;  $t_R = 1,18$  min.

LC-MS m/z: 373 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

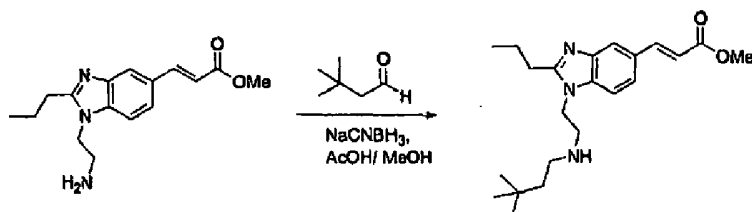
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,88 (12H, m), 1,51 (2H, m), 1,64 (2H, m), 3,10 (4H, m), 3,63 (2H, m), 4,76 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,65 (2H, m), 7,80 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,83 (1H, m), 9,93 (1H, s br).

**Exemplo 102****Preparação de 3-{1-{2-[(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (130)****Passo 1: Ciclização**

Ao material reagente (**IIIa2**, 3,34 g, 12,6 mmol) em AcOH em MeOH a 20% (33 ml, 0,2 M), adicionou-se butiraldeído (1,7 ml, 18,9 mmol) seguido de zinco em pó (4,12 g, 63 mmol). Aqueceu-se a mistura resultante até 50°C e agitou-se a essa temperatura durante 30 minutos. Monitorizou-se o final da reacção por HPLC e LCMS. Evaporou-se então o solvente até à secura e dissolveu-se o produto bruto com acetato de etilo, subsequentemente adicionou-se carbonato de sódio aquoso saturado até pH = 9 e centrifugou-se a mistura com rotação a 9000 rpm durante 10 minutos. Decantou-se o líquido e lavou-se o sólido com acetato de etilo (submetido a ultra-sons). Efectuou-se a extracção do líquido com acetato de etilo e depois purificou-se por cromatografia *flash* (sílica, MeOH em DCM a 3%) para originar éter metílico do ácido 3-[1-(2-amino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico.

Rendimento = 25%

LC-MS m/z: 288 ( $[M+H]^+$ ).

**Passo 2: Aminoação redutiva**

Adicionou-se 3,3-Dimetil-butiraldeído (0,524 ml, 4,2 mmol) a éster metílico do ácido 3-[1-(2-Amino-etil)-2-



propil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (1,2 g, 4,2 mmol) em MeOH (40 ml). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 2 horas antes da adição de ácido acético (2ml) e cianoboro-hidreto de sódio (0,395 g, 6,3 mmol) e agitou-se a reacção à temperatura ambiente por uns 30 minutos mais. Removeu-se o solvente e dissolveu-se o resíduo em DCM após o que se lavou com bicarbonato de sódio aquoso, água e salmoura. A camada orgânica combinada, após a transformação gradual, purificou-se por cromatografia *flash* (sílica, MeOH em DCM a 4%). LC-MS m/z: 372 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Passo 3:** Formação de ácido Hidroxâmico.

Preparou-se o composto do título (**130**) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1 (Passo 4), usando matérias-primas adequadas.

Sal de TFA de **130**:

Pureza de HPLC: 99,9%.

LC-MS m/z: 373 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz), 6,44 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz), 4,81 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,65 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 3,23-3,19 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, 7,3 Hz), 0,96 (s, 9H).

Preparou-se o sal dicloridrato de **130** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 50, Passo 4 e 5, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 98,1%.

LC-MS m/z: 373 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,89 (1H, s br), 9,77 (2H, br, -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-), 8,12 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,78 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 6,64 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 4,88 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 3,41 (2H, m), 3,26 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 2,91 (2H, m), 1,90 (2H, sexteto, *J* = 7,6 Hz), 1,56 (2H, m), 1,05 (3H, t, *J* = 7,3 Hz), 0,88 (9H, s);

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162,4, 155,9, 137,4 (CH), 132,8, 132,4, 131,8 (br), 124,6 (CH), 120,2 (CH), 113,2 (CH), 113,0

(CH), 44,9, 44,0, 41,1, 38,6, 29,4 (Cq), 28,9, 27,1, 19,9, 13,5.

### Exemplo 103

#### Preparação de 3-[1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (131)

Preparou-se o composto do título **(131)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 102, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 92%.

LC-MS m/z: 401 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,85 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,77 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 7,63 (d, 1H,  $J = 15,8$  Hz), 6,55 (d, 1H,  $J = 15,7$  Hz), 4,91-4,81 (m, 2H), 3,58 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 3,13-3,08 (m, 4H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

### Exemplo 104

#### Preparação de 3-[1-{2-[Bis-(3,3-dimetil-butil)-amino]-etil}-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (132)

Preparou-se o composto do título **(132)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 102, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 96%.

LC-MS m/z: 485 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,88 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,80 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 7,72 (d, 1H,  $J = 15,8$  Hz), 6,59 (d, 1H,  $J = 15,8$  Hz), 5,00 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 3,67 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 3,13-3,08 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,14 (s, 9H), 0,96 (s, 18H).

**Exemplo 105 (Exemplo de referência)****Preparação de 3-{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (133)**

Preparou-se o composto do título **(133)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 99,9%.

LC-MS m/z: 317 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,82 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,75 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 7,66 (d, 1H,  $J = 15,8$  Hz), 6,53 (d, 1H,  $J = 15,8$  Hz), 4,92-4,78 (m, 2H), 3,64 (t, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 2,98 (s, 2H), 1,09 (s, 9H).

**Exemplo 106 (Exemplo de referência)****Preparação de 3-(1-{2-[(2,2-Dimetil-propil)-propil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (134)**

Preparou-se o composto do título **(134)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 76, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 99,9%.

LC-MS m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 7,78 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,66 (d, 1H,  $J = 15,8$  Hz), 6,56 (d, 1H,  $J = 15,8$  Hz), 4,99-4,97 (m, 2H), 3,74 (t, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 3,32-3,20 (m, 4H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,92 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz).

**Exemplo 107****Preparação de 3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-etil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (135)**

Preparou-se o composto do título **(135)** em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 102, usando matérias-primas adequadas.

Pureza de HPLC: 94,3%.

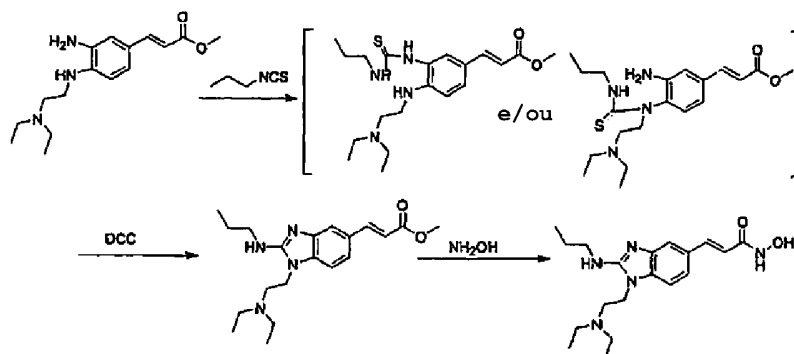
LCMS m/z: 359 ( $[M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,69 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,54 (s, 1H), 7,53 (d, 1H,  $J = 9,8$  Hz), 6,89 (d, 1H,  $J = 16,1$  Hz), 6,08 (d, 1H,  $J = 15,7$  Hz), 4,80-4,70 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,20-3,19 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, 7,4 Hz), 0,81 (s, 9H).

### Exemplo 108

#### Preparação de 3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (105)

Produziu-se o composto do título (105) em conformidade com o seguinte esquema de síntese:



Pureza de HPLC: 100%.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,97 (3H, t,  $J = 7,32$  Hz), 1,22 (6H, m), 1,68 (2H, m), 3,09-3,60 (10H, m), 6,47 (1H, d,  $J = 15,80$  Hz), 7,52-7,64 (4H, m), 9,03 (2H, s br), 10,10 (1H, s), 10,81 (1H, s).

### Exemplo 109

#### Preparação de 3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (115)

Produziu-se o composto do título (115) usando um método análogo ao do composto (105).

Pureza de HPLC: 97%.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,97 (3H, t,  $J = 7,28$ ), 1,15 (6H, s), 1,69 (2H, m,  $J = 7,28$  Hz), 2,89 (6H, s), 3,28 (2H, s), 3,42 (2H, m), 4,15 (2H, s), 6,47 (2H, d,  $J = 15,80$ ), 7,49-7,75

(4H, m), 8,94 (1H, s br), 9,42 (1H, s br), 10,81 (1H, s br), 13,44 (1H, s br).

#### **Exemplo 110**

##### **Preparação de 3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (136)**

Preparou-se o composto do título **(136)** fazendo reagir 3-{1-[2-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida **(130)** com formaldeído (10 equivalentes) e NaBH<sub>3</sub>CN (3 equivalentes) em MeOH. Sal de TFA de 136:

Pureza de HPLC a 254 nm: 99,8%.

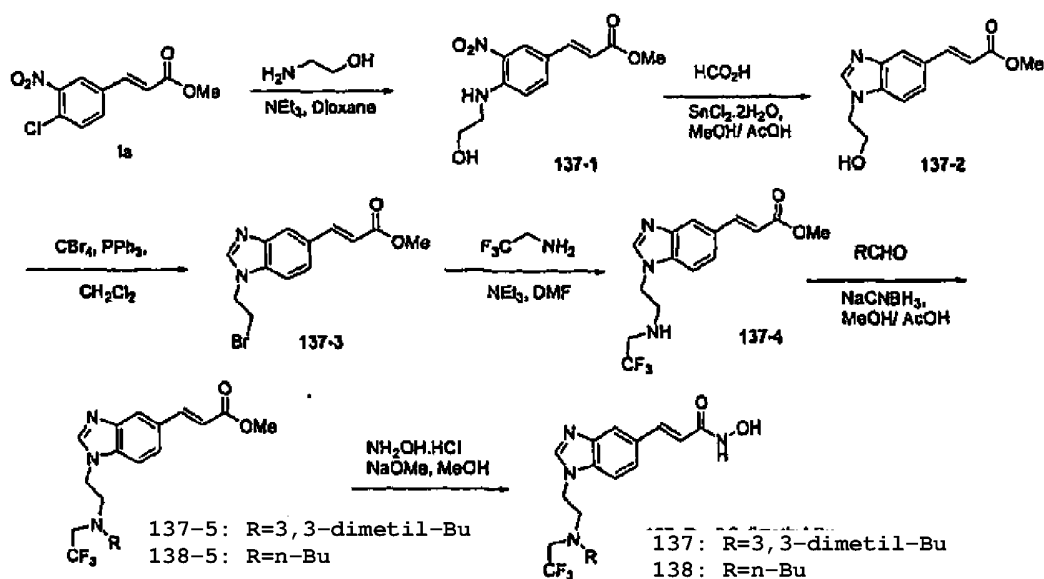
LC-MS (ESI) m/z: 387 ([M+H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,81 (2H, m), 3,62 (2H, tipo t br), 3,20 (2H, m), 3,13 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,01 (3H, s), 1,93 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,93 (9H, s).

#### **Exemplo 111 (Exemplo de referência)**

##### **Preparação de 3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-(2,2,2-trifluoro-etil)amino]-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (137)**

Preparou-se o composto do título **(137)** na forma de sal de TFA em conformidade com os procedimentos descritos a seguir.



### Passo 1:

Adicionou-se 2-aminoetanol (2,2 ml, 37 mmol) e trietilamina (3,4 ml, 25 mmol) a uma solução de éster metílico do ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (Ia, 3 g, 12 mmol) em dioxano (100 ml). Aqueceu-se a mistura reaccional a 90°C durante 48 horas onde os reagentes se converteram todos no produto. Evaporou-se o solvente resultando no composto **137-1**. Lavou-se o sólido com água (×3) e secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Rendimento: 88%.

Pureza a 254 nm: 98%, t<sub>R</sub> = 2,4 min.

LCMS m/z: 267 ([M+H]<sup>+</sup>).

### Passo 2:

Adicionou-se HCO<sub>2</sub>H (0,226 ml, 6 mmol) e SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (0,982 g, 3,7 mmol) a uma solução de éster metílico do ácido 3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-3-nitro-fenil]-acrílico (**137-1**, 0,200 g, 0,75 mmol) em MeOH (3,7 ml). Deixou-se agitar a mistura de reacção a 50°C durante 16 horas. Removeu-se o solvente e alcalinizou-se o resíduo e depois efectuou-se a extracção com acetato de etilo. Utilizou-se o produto bruto por purificar no passo a seguir.

LCMS m/z: 247 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Passo 3:**

Adicionou-se PPh<sub>3</sub> (0,383 g, 1,46 mmol) e CBr<sub>4</sub> (0,485 g, 1,46 mmol) a uma solução de éster metílico do ácido 3-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico bruto (**137-2**, 0,120 g, 0.49 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 ml). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois lavou-se com água (×2) e salmoura (×1), secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se. Purificou-se o composto **137-7** por HPLC preparativa de fase reversa.

Rendimento: 80%

Pureza a 254 nm: 99,9%, t<sub>R</sub> = 1,2 min.

LCMS m/z: 309/311 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Passo 4:**

Adicionou-se 2,2,2-trifluoroetilamina (185 µl, 2,32 mmol) e trietilamina (321 µl, 2,32 mmol) a uma solução de éster metílico do ácido 3-[1-(2-bromo-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrílico (**137-3**, 72 mg, 0,23 mmol) em *N,N*-dimetilformamida anidra (2,5 ml) num frasco de 4 ml. Agitou-se a mistura reaccional a 80°C durante 16 horas. Adicionou-se acetato de etilo e água à mistura reaccional. Efectuou-se a extracção da camada aquosa com acetato de etilo (×2). Depois, lavou-se a camada orgânica combinada com água (×1) e salmoura (×1). Utilizou-se o produto bruto não purificado no passo de reacção a seguir.

LCMS m/z: 328 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Passo 5:**

Dissolveu-se em MeOH (2 ml) e AcOH (0,5 ml) o éster metílico do ácido 3-{1-[2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrílico bruto anterior (**137-4**). Depois, adicionou-se 3,3-dimetilbutiraldeído (42 µl, 0,336 mmol) e agitou-se a mistura resultante durante 2 horas antes da adição de NaCNBH<sub>3</sub> (21 mg, 0,336 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos. Removeu-se o solvente e dissolveu-se novamente o resíduo em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se com NaHCO<sub>3</sub> saturado (×2), água (×2) e salmoura (×1).

O 137-5 bruto: LCMS m/z 412 ( $[M+H]^+$ ).

**Passo 6:**

Converteu-se então o **137-5** bruto no composto do título (**137**) na forma de sal de TFA em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 1.

Pureza de HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 2,4$  min.

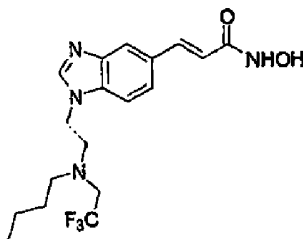
LCMS m/z: 413 ( $[M+H]^+$ ).

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  0,79 (9H, s), 1,04-1,08 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 3,11 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 3,20 (2H, q,  $J = 9,7$  Hz), 4,54 (2H, t,  $J = 5,3$  Hz), 6,61 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 7,74 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 7,85-7,96 (2H, m), 7,99 (1H, s), 9,11 (1H, s).

**Exemplo 112 (Exemplo de referência)**

**Preparação de 3-(1-(2-[Butil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil)-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (138)**

Preparou-se o composto do título (**138**) em conformidade com os procedimentos descritos no Exemplo 111, usando matérias-primas adequadas.



Pureza de HPLC a 254 nm: 99,9%,  $t_R = 2,8$  min.

LCMS m/z: 385 ( $[M+H]^+$ ).

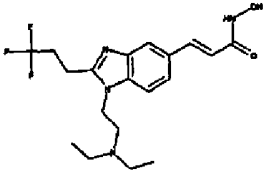
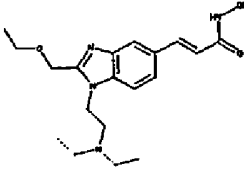
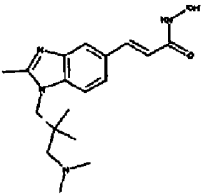
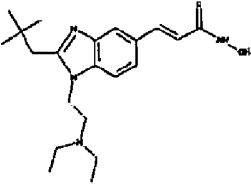
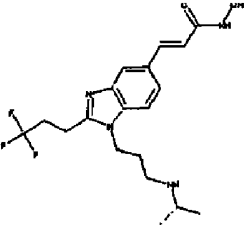
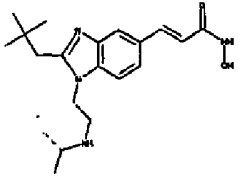
$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ )  $\delta$  0,79 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,15-1,24 (4H, m), 2,64 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,12 (2H, t,  $J = 5,5$  Hz), 3,20 (2H, q,  $J = 9,7$  Hz), 4,55 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 6,60 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 7,74 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,83-7,92 (2H, m), 7,98 (1H, s), 9,07 (1H, s).



Os compostos que se seguem são exemplos representativos preparados pelos métodos apresentados ou por métodos análogos aos apresentados nos exemplos 1-112 anteriores:

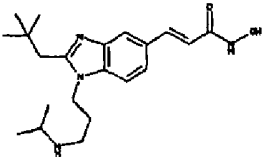
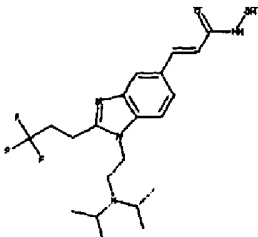
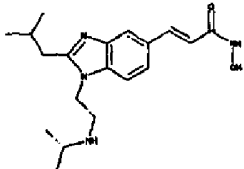
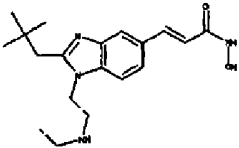
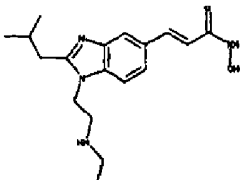
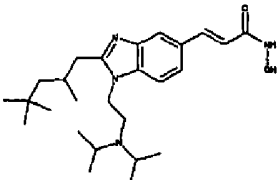
Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
1		387	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
2		359	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
3		373	3-[2-Butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
4		391	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
5		375	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
6		373	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Composto	Estrutura	[M+H] <sup>+</sup> m/z	Nome
7		359	3-[1-(2-Diethylamino-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl)]-N-hidroxi-acrilamida
8		359	3-[2-Butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
9		369	3-[2-But-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
10		371	3-[2-But-3-enil-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
11		357	3-[2-But-3-enil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
12		355	3-[2-But-3-inil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
13		413	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
14		399	3-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
15		361	3-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
16		331	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
17		373	3-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
18		399	N-Hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
19		359	3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
20		401	3-[1-(2-Di-isopropil-amino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
21		387	3-[1-(2-Di-isopropil-amino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
22		399	3-[1-(3-Dimetil-amino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
23		429	3-[1-(3-Dimetil-amino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
24		399	3-[2-Ciclo-hexil-1-(3-dimetil-amino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
25		409	3-[2-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-1-(3-dimetil-amino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
26		385	3-[1-(2-Dietilamino- etil)-2-hex-3-enil- 1H-benzoimidazol-5- il]-N-hidroxi- acrilamida
27		413	3-[1-(2-Di-isopropil- amino-etil)-2-hex-3- enil-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidroxi-acrilamida
28		371	3-[2-Hex-3-enil-1-(2- isopropilamino-etil)- 1H-benzoimidazol-5- il]-N-hidroxi- acrilamida
29		385	3-[2-Hex-3-enil-1-(3- isopropilamino- propil)-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidroxi-acrilamida
30		357	3-[1-(2-Etilamino- etil)-2-hex-3-enil- 1H-benzoimidazol-5- il]-N-hidroxi- acrilamida
31		387	3-[1-(2-Dietilamino- etil)-2-hexil-1H- benzoimidazol-5-il]- N-hidroxi-acrilamida
32		415	N-Hidroxi-3-[1-(3- isopropilamino- propil)-2-(2,4,4- trimetil-pentil)-1H- benzoimidazol-5-il]- acrilamida

Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
33		373	3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
34		427	3-[1-(2-Di-isopropil-amino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
35		345	N-Hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
36		345	3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
37		331	3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
38		443	3-[1-(2-Di-isopropil-amino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

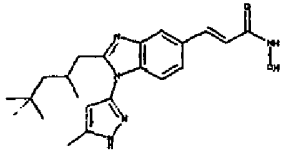
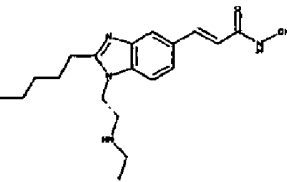
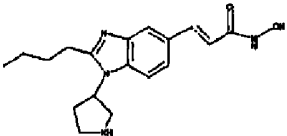
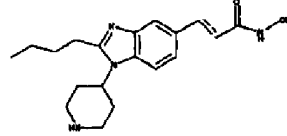
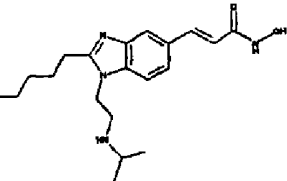
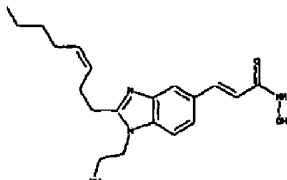
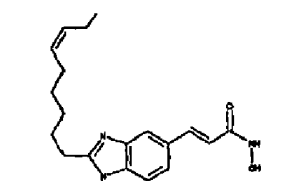
Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
39		401	N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
40		387	3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
41		415	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
42		345	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
43		387	3-[2-Butil-1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
44		331	3-[2-Butil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
45		377	3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2-metil-sulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
46		345	3-[2-Butil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
47		359	3-[2-Butil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
48		433	3-[1-(1-Benzil-piperidin-4-il)-2-butil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
49		329	3-[2-But-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
50		373	3-[2-Hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
51		387	3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
52		359	3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



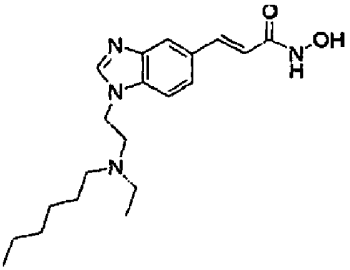
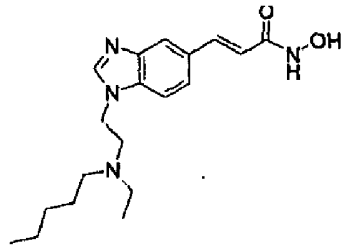
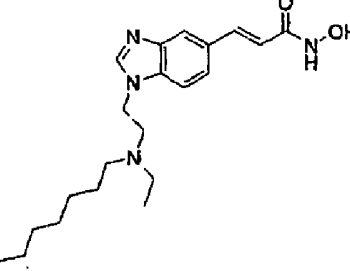
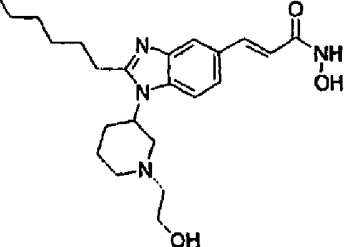
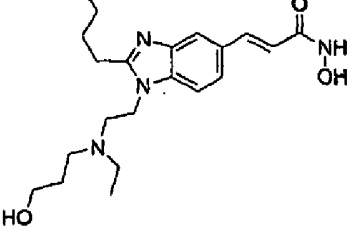
Composto	Estrutura	[M+H] <sup>+</sup> m/z	Nome
53		385	N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
54		357	3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
55		359	3-[1-(2-Amino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
56		403	3-[1-(2-Amino-etil)-2-(2-metoxi-nonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
57		331	3-[2-Butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
58		359	3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
59		444	N-{2-[1-(2-Dietil-amino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-il]-etil}-3,3-dimetil-

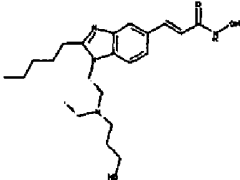
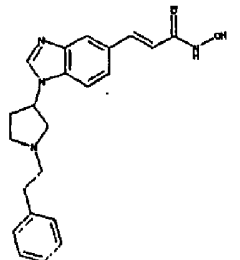
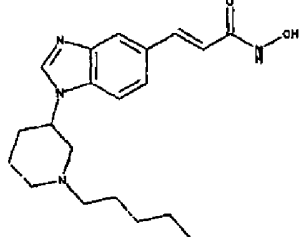
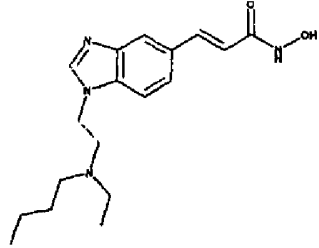
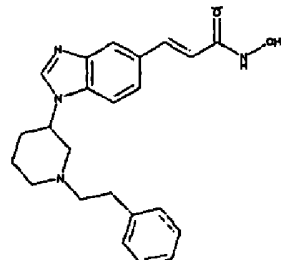
Composto	Estrutura	[M+H] <sup>+</sup> m/z	Nome
			butiramida
60		430	3-{1-(2-Diethylamino-ethyl)-2-[2-(2,2-dimetil-propionil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
61		416	3-{1-(2-Diethylamino-ethyl)-2-[(2,2-dimetil-propionil-amino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
62		402	N-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-5-(2-hidroxi-carbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-il-metil]-butiramida
63		359	3-[1-(2-etilamino-ethyl)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
64		359	3-[2-(3,3-Dimetil-butil)-1-(2-Dimetil-amino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
65		345	3-[1-(2-Dimetilamino-ethyl)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
66		357	3-[1-(2-Dimetilamino-ethyl)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

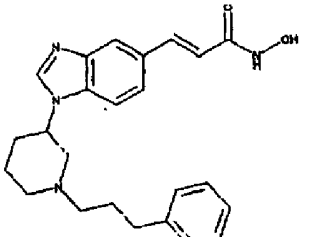
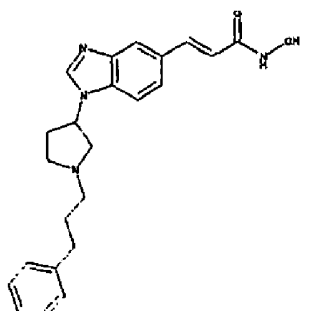
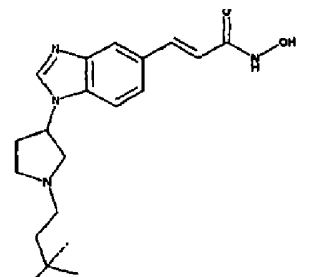
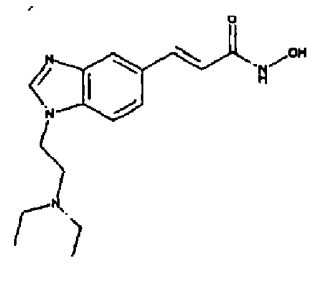
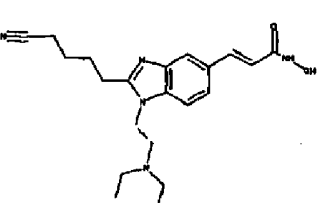
Composto	Estrutura	[M+H] <sup>+</sup> m/z	Nome
			N-hidroxi-acrilamida
67		396	N-Hidroxi-3-[1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
68		345	3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
69		329	3-(2-Butil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
70		343	3-(2-Butil-1-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
71		359	N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
72		385	N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
73		385	N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-6-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida

Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
74		345	3-[2-Hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
75		331	N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
76		373	N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida
77		359	3-[1-(2-Amino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
78		359	3-{2-Butil-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
79		359	3-{1-[2-(Etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
80		357	3-(2-Hexil-1-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

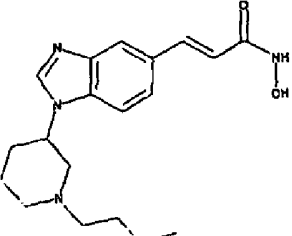
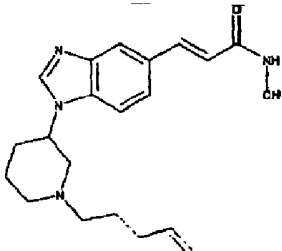
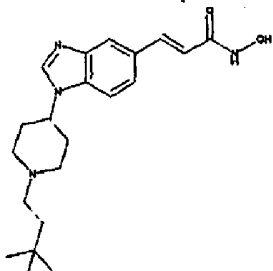
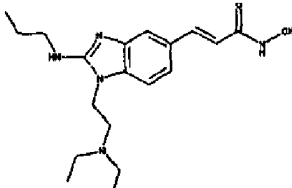
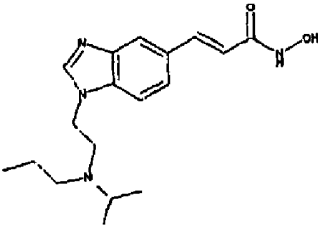
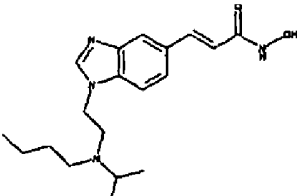
Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
81		343	3-[2-Butil-1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
82		371	3-(2-Hexil-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
83		343	3-(2-Butil-1-piperidin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
84		403	3-(1-{2-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
85		345	3-{2-Butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-benzimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
86		371	N-Hidroxi-3-[1-(1-metil-piperidin-3-il)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida

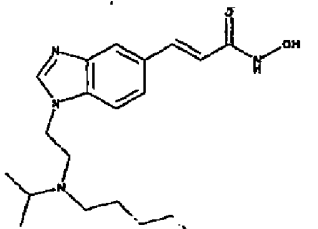
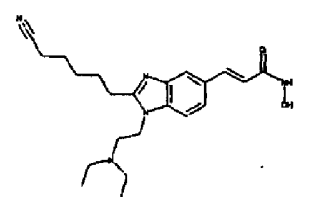
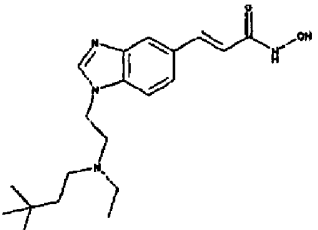
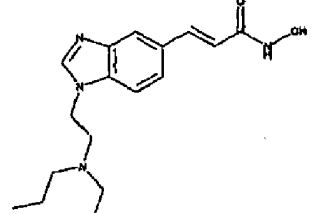
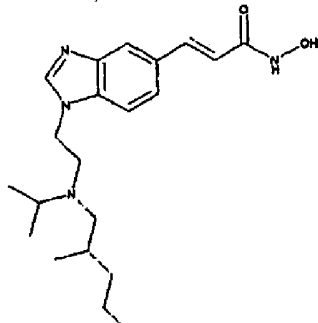
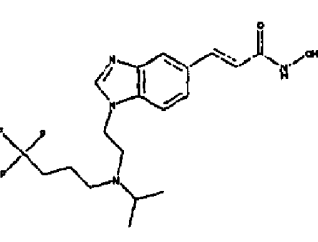
Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
87		359	3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
88		345	3-{1-[2-(Etil-pentil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
89		373	3-{1-[2-(Etil-heptil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
90		415	3-{2-Hexil-1-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
91		389	3-(2-Butil-1-{2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

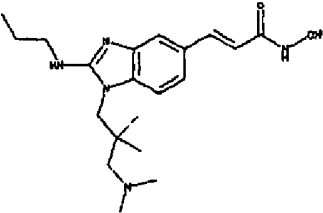
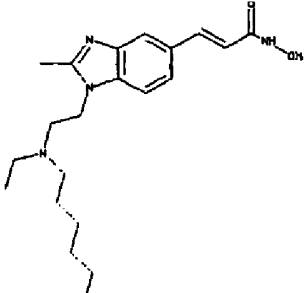
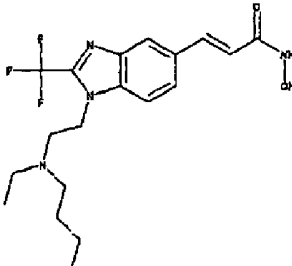
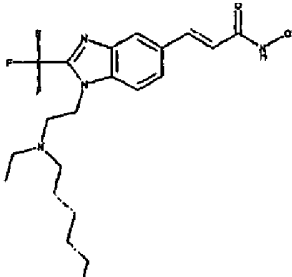
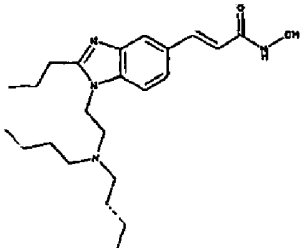
Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
92		403	3-(1-{2-[Etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
93		377	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-fenetilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
94		357	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-pentilpiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-acrilamida
95		331	3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
96		391	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-fenetilpiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-acrilamida

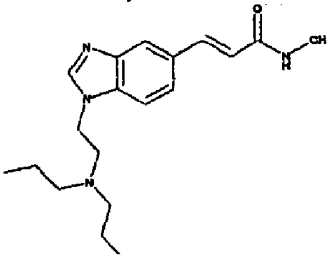
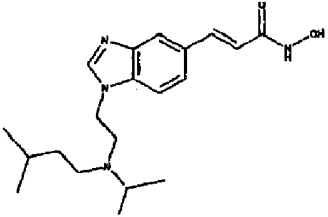
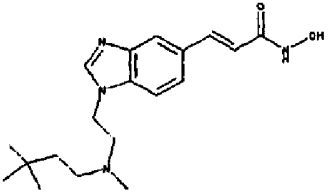
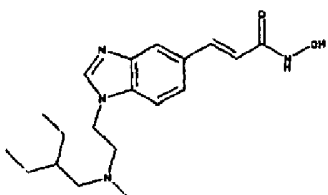
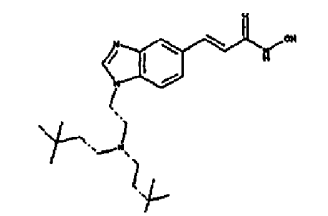
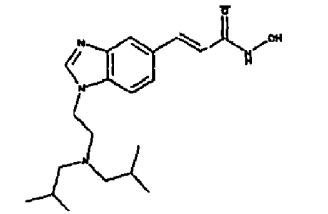
Composto	Estrutura	[M+H] <sup>+</sup> m/z	Nome
97		405	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-(3-fenilpropil)-piperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
98		391	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-(3-fenilpropil)-pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
99		357	3-{1-[1-(3,3-Dimetil-butil)-pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
100		303	(E)-3-(1-(2-(diethyl-amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
101		384	3-[2-(4-Ciano-butil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

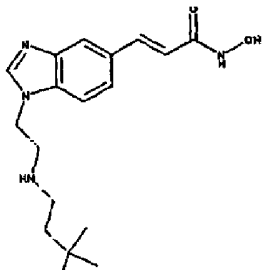
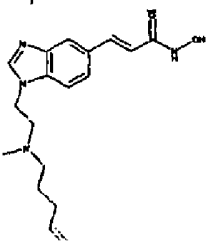
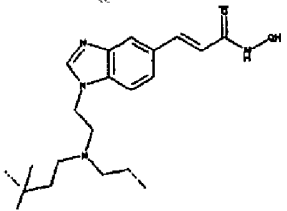
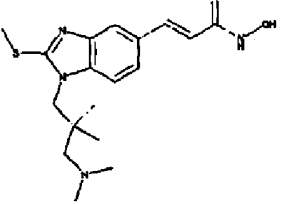
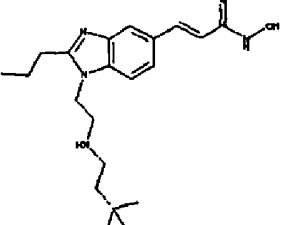
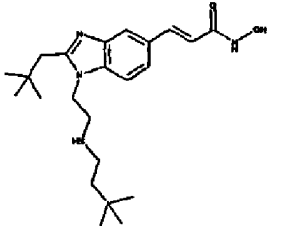


Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
102		343	(E)-3-(1-(1-butilpiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida
103		355	(E)-N-hidroxi-3-(1-(1-(pent-4-enil)piperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
104		371	(E)-3-(1-(1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida
105		360	3-[1-(2-Dietilaminoetil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida
107		331	(E)-N-hidroxi-3-(1-(2-(isopropil(propil)amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acrilamida
108		345	3-{1-[2-(Butilisopropil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxiacrilamida

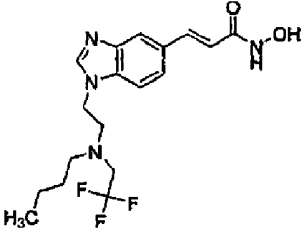
Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
109		359	N-Hidroxi-3-(1-[2-(isopropil-pentil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida
110		398	3-[2-(5-Ciano-pentil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
111		359	3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-etil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
112		317	3-{1-[2-(Etil-propil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
113		373	N-Hidroxi-3-(1-{2-[isopropil-(2-metil-pentil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida
114		399	(E)-N-hidroxi-3-(1-(2-(isopropil(4,4,4-trifluorobutil)-amino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-acrilamida

Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
115		374	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
116		373	3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
117		399	3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
118		427	3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
119		401	(E)-3-(1-(2-(dibutil-amino)etil)-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

Composto	Estrutura	[M+H] <sup>+</sup> m/z	Nome
120		331	3-[1-(2-Dipropil-amino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
121		359	N-Hidroxi-3-(1-{2-[isopropil-(3-metil-butil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-acrilamida
122		345	3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
123		345	3-(1-{2-[(2-Etil-butil)-metil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
124		415	(E)-3-(1-(2-(bis(3,3-dimetilbutil)amino)-etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida
125		359	(E)-3-(1-(2-(diisobutilamino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
126		331	3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
127		329	N-Hidroxi-3-{1-[2-(metil-pent-4-enil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-acrilamida
128		373	3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-propil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
129		363	3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
130		373	3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
131		401	3-[1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Composto	Estrutura	$[M+H]^+$ m/z	Nome
132		485	3-[1-{2-[Bis-(3,3-dimetil-butil)-amino]-etil}-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida
133		317	3-{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
134		359	3-(1-{2-[(2,2-Dimetil-propil)-propil-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
135		359	3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-etil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida
136		387	3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-amino]-etil}-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida
137		413	3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

Composto	Estrutura	[M+H] <sup>+</sup> m/z	Nome
138		385	3-(1-(2-[Butil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etil)-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida

### TESTES BIOLÓGICOS E ENSAIOS DE ENZIMAS

#### Expressão e purificação da proteína GST-HDAC1 recombinante

Preparou-se uma biblioteca de ADNc humano usando culturas de células SW620. Clonou-se separadamente amplificação de regiões que codificam HDAC1 humano dessa biblioteca de ADNc no vector pDEST20 de expressão de baculovírus (GATEWAY Cloning Technology, Invitrogen Pte Ltd). Confirmou-se a estrutura de pDEST20-HDAC1 por sequenciação de ADN. Preparou-se baculovírus recombinante usando o método de Bac-To-Bac seguindo a instrução do fabricante (Invitrogen Pte Ltd). Determinou-se por ensaio de placa que o título de baculovírus era cerca de  $10^8$  PFU/ml.

Efectuou-se a expressão de GST-HDAC1 infectando células SF9 (Invitrogen Pte Ltd) com baculovírus pDEST20-HDAC1 a MOI=1 durante 48 h. Incubou-se o lisado de células solúvel com contas de Glutathiona Sepharose 4B pré-equilibradas (Amersham) a 4°C durante 2 h. Lavaram-se as contas com tampão de PBS por 3 vezes. Eluiu-se a proteína GST-HDAC1 com tampão de eluição contendo Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150mM, Triton X-100 a 1% e Glutathiona reduzida 10mM ou 20mM. Efectuou-se a diálise de proteína GST-HDAC1 purificada com tampão de armazenamento de HDAC contendo Tris 10mM, pH 7,5, NaCl 100mM e MgCl<sub>2</sub> 3mM. Adicionou-se glicerol a 20% para purificar a proteína GST-HDAC1 antes de se guardar a -80°C.

### **Teste de HDAC in vitro para determinação de valores de IC<sub>50</sub>**

Efectuou-se o teste no formato de 96 poços e aplicou-se o teste de actividade de HDAC com base em BIOMOL fluorescente. Incubou-se, subsequentemente, à temperatura ambiente, durante 2 h a reacção composta por tampão de teste, contendo Tris 25 mM pH 7,5, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, 1 mg/ml de BSA, compostos testados, uma concentração adequada de enzima HDAC1, substrato genérico *Flur de lys* 500 uM para enzima HDAC1. Adicionou-se revelador de *Flur de lys* e incubou-se a reacção durante 10 minutos. Resumidamente, a desacetilação do substrato sensibiliza-o para o revelador, que depois gera um fluoróforo. Excita-se o fluoróforo com luz a 360 nm e detecta-se a luz emitida (460 nm) num leitor de placas fluorométrico (Tecan Ultra Microplate detection system, Tecan Group Ltd.).

Utilizou-se o software analítico Prism 4.0 (GraphPad Software Inc) para gerar IC<sub>50</sub> a partir de uma série de dados. Define-se IC<sub>50</sub> como a concentração de composto necessário para 50% de inibição da actividade da enzima HDAC.

No Quadro 1 apresentam-se os resultados de inibição de enzima HDAC de compostos representativos (a unidade é micromolar).

**Quadro 1**

**IC<sub>50</sub> de actividade da enzima HDAC1 (a unidade é micromolar)**

<b>Composto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>	<b>Composto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>	<b>Composto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>
<b>1</b>	0,042	<b>47</b>	0,21	<b>93</b>	0,23
<b>2</b>	0,38	<b>48</b>	0,43	<b>94</b>	0,064
<b>3</b>	0,15	<b>49</b>	0,11	<b>95</b>	0,052
<b>4</b>	0,12	<b>50</b>	0,036	<b>96</b>	0,080
<b>5</b>	0,17	<b>51</b>	0,066	<b>97</b>	0,10
<b>6</b>	0,18	<b>52</b>	0,025	<b>98</b>	0,32
<b>7</b>	0,091	<b>53</b>	0,10	<b>99</b>	0,12
<b>8</b>	0,052	<b>54</b>	0,048	<b>100</b>	0,19



<b>Composto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>	<b>Composto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>	<b>Composto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>
<b>9</b>	0,21	<b>55</b>	0,037	<b>101</b>	0,08
<b>10</b>	0,14	<b>56</b>	0,029	<b>102</b>	0,54
<b>11</b>	0,070	<b>57</b>	0,090	<b>103</b>	0,10
<b>12</b>	0,064	<b>58</b>	0,030	<b>104</b>	0,41
<b>13</b>	0,42	<b>59</b>	0,077	<b>105</b>	0,13
<b>14</b>	0,077	<b>60</b>	0,10	<b>107</b>	0,074
<b>15</b>	0,085	<b>61</b>	0,070	<b>108</b>	0,043
<b>17</b>	0,13	<b>62</b>	0,054	<b>109</b>	0,048
<b>19</b>	0,064	<b>63</b>	0,051	<b>110</b>	0,044
<b>20</b>	0,26	<b>64</b>	0,10	<b>111</b>	0,029
<b>21</b>	0,38	<b>65</b>	0,078	<b>112</b>	0,12
<b>22</b>	0,064	<b>66</b>	0,34	<b>113</b>	0,016
<b>23</b>	0,045	<b>68</b>	0,034	<b>114</b>	0,063
<b>24</b>	0,51	<b>70</b>	0,068	<b>116</b>	0,10
<b>25</b>	0,23	<b>71</b>	0,040	<b>117</b>	0,19
<b>26</b>	0,040	<b>72</b>	0,017	<b>118</b>	0,48
<b>27</b>	0,23	<b>73</b>	0,026	<b>119</b>	0,18
<b>28</b>	0,021	<b>74</b>	0,028	<b>120</b>	0,11
<b>29</b>	0,13	<b>75</b>	0,050	<b>121</b>	0,079
<b>30</b>	0,021	<b>76</b>	0,018	<b>122</b>	0,037
<b>31</b>	0,045	<b>77</b>	0,026	<b>123</b>	0,027
<b>32</b>	0,060	<b>78</b>	0,044	<b>124</b>	0,085
<b>33</b>	0,23	<b>79</b>	0,040	<b>125</b>	0,16
<b>34</b>	0,88	<b>80</b>	0,040	<b>126</b>	0,042
<b>35</b>	0,082	<b>81</b>	0,12	<b>127</b>	0,078
<b>36</b>	0,096	<b>82</b>	0,10	<b>128</b>	0,031
<b>37</b>	0,091	<b>83</b>	0,19	<b>129</b>	0,77
<b>38</b>	0,56	<b>84</b>	0,063	<b>130</b>	0,036
<b>39</b>	0,024	<b>85</b>	0,11	<b>131</b>	0,066

Composto	IC <sub>50</sub> (µM)	Composto	IC <sub>50</sub> (µM)	Composto	IC <sub>50</sub> (µM)
40	0,027	86	0,16	133	0,072
41	0,062	87	0,10	134	0,22
42	0,15	88	0,047	135	0,074
43	0,33	89	0,080	136	0,053
44	0,054	90	0,51	137	0,093
45	0,053	91	0,060	138	0,10
46	0,049	92	0,050		

**Teste de proliferação baseada em células para determinação de valores de GI<sub>50</sub>**

Obtiveram-se linhas de células de cólon humano (Colo205, HCT116), linha de células cancerosas de ovário (A2780), linha de células de hepatoma (HEP3B), linha de células cancerosas de próstata (PC3), a partir da ATCC ou da ECACC. Cultivaram-se células Colo205 em RPMI 1640 contendo L-Glutamina 2 mM, FBS a 5%, Piruvato de Na 1,0 mM, 1 U/ml de penicilina e 1 µg de estreptomicina. Cultivaram-se células HCT116 em McCoy's contendo RPMI 1640 contendo L-Glutamina 2 mM, FBS a 5%, 1 U/ml de penicilina e 1 µg de estreptomicina. Cultivaram-se células A2780 em RPMI 1640 contendo L-Glutamina 2 mM, FBS a 5%, 1 U/ml de penicilina e 1 µg de estreptomicina. Cultivaram-se células HEP3B em EMEM contendo L-Glutamina 2 mM, FBS a 5%, aminoácido não essencial a 1%, Piruvato de Na 1 mM, 1 U/ml de penicilina e 1 µg de estreptomicina. Cultivaram-se células PC3 em F12K, L-Glutamina 2 mM, FBS a 5%, 1 U/ml de penicilina e 1 µg de estreptomicina. Semearam-se células PC3, Colo205, e HCT116 em placas de 96 poços a 1000, 5000 e 6000 células por poço, respectivamente. Semearam-se células A2780 e HEP3B em placas de 96 poços a 4000 células por poço, respectivamente. Incubaram-se as placas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, durante 24 h. Trataram-se as células com compostos a várias concentrações durante 96 h. Monitorizou-se o crescimento celular usando o teste de proliferação celular CyQUANT® (Invitrogen Pte Ltd). Representaram-se curvas de resposta à dose para determinar os valores de GI<sub>50</sub> para os compostos usando um ajuste XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA). Define-se GI<sub>50</sub> como a

concentração de composto necessária para 50% de inibição do crescimento celular.

Nos Quadros 2 e 3 apresentam-se os resultados de actividade de inibição de crescimento ou celular de compostos representativos. Os dados indicaram que os compostos deste invento são activos na inibição de crescimento de células de tumor.

### Quadro 2

#### Actividade de Inibição de crescimento ou celular em células Colo205 (a unidade é micromolar)

Composto	GI <sub>50</sub> (µM)	Composto	GI <sub>50</sub> (µM)	Composto	GI <sub>50</sub> (µM)
1	0,50	47	3,6	93	2,14
2	2,12	48	0,78	94	0,60
3	2,22	49	1,75	95	0,57
4	2,62	50	0,17	96	0,70
5	2,58	51	0,26	97	0,67
6	2,69	52	0,21	99	1,89
7	0,81	53	1,05	100	2,25
8	0,56	54	0,46	101	2,44
9	1,87	55	0,91	102	2,08
10	1,77	56	0,90	103	0,48
11	0,48	57	0,65	104	1,99
12	0,51	58	0,38	105	1,77
13	5,5	59	2,28	107	0,63
14	0,63	60	2,48	108	0,44
15	1,50	61	1,32	109	0,49
17	1,19	62	2,60	110	1,74
19	0,53	63	0,54	111	0,21
20	2,66	64	0,73	112	0,88
21	2,51	65	0,56	113	0,61
22	0,75	66	8,8	114	0,72

<b>Composto</b>	<b>GI<sub>50</sub> (µM)</b>	<b>Composto</b>	<b>GI<sub>50</sub> (µM)</b>	<b>Composto</b>	<b>GI<sub>50</sub> (µM)</b>
<b>23</b>	0,19	<b>68</b>	0,52	<b>116</b>	0,70
<b>24</b>	2,99	<b>70</b>	7,0	<b>117</b>	1,80
<b>25</b>	2,38	<b>71</b>	0,24	<b>118</b>	1,88
<b>26</b>	0,37	<b>72</b>	0,16	<b>119</b>	0,77
<b>27</b>	1,42	<b>73</b>	0,23	<b>120</b>	0,49
<b>28</b>	0,18	<b>74</b>	0,55	<b>121</b>	0,49
<b>29</b>	1,92	<b>75</b>	1,20	<b>122</b>	0,15
<b>30</b>	0,31	<b>76</b>	0,29	<b>123</b>	0,15
<b>31</b>	0,42	<b>77</b>	0,67	<b>124</b>	0,54
<b>32</b>	0,74	<b>78</b>	0,54	<b>125</b>	0,68
<b>33</b>	2,11	<b>79</b>	0,45	<b>126</b>	0,42
<b>34</b>	4,4	<b>80</b>	1,37	<b>127</b>	0,34
<b>35</b>	0,66	<b>81</b>	1,00	<b>128</b>	0,14
<b>36</b>	0,86	<b>82</b>	1,23	<b>129</b>	3,9
<b>37</b>	1,09	<b>83</b>	4,9	<b>130</b>	0,15
<b>38</b>	1,94	<b>84</b>	1,03	<b>131</b>	0,33
<b>39</b>	0,23	<b>85</b>	1,52	<b>133</b>	0,56
<b>40</b>	0,16	<b>86</b>	2,08	<b>134</b>	2,30
<b>41</b>	0,92	<b>87</b>	1,07	<b>135</b>	0,26
<b>42</b>	0,98	<b>88</b>	0,55	<b>136</b>	0,39
<b>43</b>	1,86	<b>89</b>	0,87	<b>137</b>	1,97
<b>44</b>	0,87	<b>90</b>	8,1	<b>138</b>	1,96
<b>45</b>	0,54	<b>91</b>	2,40		
<b>46</b>	0,48	<b>92</b>	1,82		

**Quadro 3****Actividade de Inibição de crescimento ou celular em várias linhas de células cancerosas**

Composto	Linhas de Células			
	HCT116	A2780	PC3	HEP3B
1	++	+++	+++	++
7	+	+	++	
8	++	++	+++	+
22	+	+++	+++	
23	++	+++	+++	
30	++	+++	+++	
40	+++	+++	+++	
44	+	++	+++	
46	+++	+++	+++	++
50	+++	+++	+++	
52	+++	+++	+++	
58	+++	+++	+++	+++
71	+++	+++	+++	
111				+++
130	+++	+++	+++	

"+++ " para  $GI_{50} < 0,5 \mu M$ ;  
 "++" para  $GI_{50}$  entre 0,5 e 1,0  $\mu M$ ;  
 "+" para  $GI_{50}$  entre 1,0  $\mu M$  e 5,0  $\mu M$ .

**Teste de acetilação da histona H3**

Uma característica marcante da inibição de histona desacetilase (HDAC) é o aumento no nível de acetilação de histonas. A acetilação de histona, incluindo H3, H4 e H2A, pode ser detectada por imunotransferência (wester-blot). Semearam-se células Colo205, aproximadamente  $5 \times 10^5$  células, no meio previamente descrito, cultivaram-se durante 24 h e subsequentemente trataram-se com agentes inibidores de HDAC

e um controlo positivo a uma concentração final de 10  $\mu$ M. Após 24 h, colheram-se as células e efectuou-se a lise de acordo com as instruções do *kit* de lise de células de mamífero da Sigma (Sigma Mammalian Cell Lysis Kit). Quantificou-se a concentração de proteína usando o método BCA (Sigma Pte Ltd). Separou-se o lisado de proteína usando gel bis-tris SDS-PAGE a 4-12% (Invitrogen Pte Ltd) e transferiu-se para membrana PVDF (BioRad Pte Ltd). Sondou-se a membrana usando anticorpo primário específico para histona H3 acetilada (Upstate Pte Ltd). Utilizou-se o anticorpo de detecção, o anticorpo de cabra anti-coelho conjugado com HRP, de acordo com as instruções do fabricante (Pierce Pte Ltd). Após a remoção do anticorpo de detecção da membrana, adicionou-se na membrana um substrato quimiluminescente potenciado para detecção de HRP (Pierce Pte Ltd). Após a remoção do substrato, expôs-se a membrana a uma película de raios X (Kodak) durante 1 segundo - 20 minutos. Revelou-se a película de raios X usando o processador de películas de raios X. A densidade de cada banda observada na película revelada pôde ser analisada qualitativamente usando o software *Bioimaging* da UVP (UVP, Inc, Upland, CA). Normalizaram-se então os valores em função da densidade de actina nas amostras correspondentes para obter a expressão da proteína.

No Quadro 4 apresentam-se os resultados do teste de imunotransferência usando anticorpo de histona H3 acetilada para compostos representativos deste invento.

**Quadro 4**

<b>Composto</b>	<b>Actividades de acetilação de Histona (Histona-3)</b>	<b>Composto</b>	<b>Actividades de acetilação de Histona (Histona-3)</b>	<b>Composto</b>	<b>Actividades de acetilação de Histona (Histona-3)</b>
<b>1</b>	Activo	<b>30</b>	Activo	<b>49</b>	Activo
<b>2</b>	Activo	<b>32</b>	Activo	<b>50</b>	Activo
<b>3</b>	Activo	<b>35</b>	Activo	<b>52</b>	Activo
<b>7</b>	Activo	<b>36</b>	Activo	<b>55</b>	Activo
<b>8</b>	Activo	<b>37</b>	Activo	<b>58</b>	Activo

Composto	Actividades de acetilação de Histona (Histona-3)	Composto	Actividades de acetilação de Histona (Histona-3)	Composto	Actividades de acetilação de Histona (Histona-3)
11	Activo	39	Activo	63	Activo
12	Activo	40	Activo	65	Activo
14	Activo	41	Activo	68	Activo
17	Activo	42	Activo	71	Activo
19	Activo	44	Activo	74	Activo
22	Activo	45	Activo	130	Activo
26	Activo	46	Activo		
28	Activo	48	Activo		

Estes dados demonstram que os compostos deste invento inibem histona desacetilases, resultando por isso na acumulação de histonas acetiladas como por exemplo H3.

### Medição da estabilidade microssomal

As medições da estabilidade metabólica *in vitro* usando microssomas hepáticos ajudam na previsão de *clearance* hepático *in vivo* e de estabilidade do composto para reacções de biotransformação de fase I mediadas por isoenzimas P450.

Microssoma hepático humano pooled (HLM adquirido à BD Gentest (BD BioSciences)). As incubações consistiram em composto de teste (5 µM) ou composto de controlo (Verapamil), solução A de sistema gerador de NADPH (NADP<sup>+</sup> 25 mM, glucose-6-fosfato 66 mM, MgCl<sub>2</sub> 66 mM em H<sub>2</sub>O), solução B de sistema gerador de NADPH (40 U/ml de glucose-6-fosfato desidrogenase em citrato de sódio 5 mM) e proteína microssómica a 1,0 mg/ml, respectivamente, em tampão de fosfato de potássio 100 mM (pH 7,4). Incubaram-se amostras durante 0, 5, 15, 30, 45, 60 minutos. Terminou-se a reacção com 80% de acetoneitrilo arrefecido em gelo e 20% de DMSO. Subsequentemente, centrifugaram-se as amostras a 4°C durante 15 minutos a 2000 rpm. Transferiram-se 100 µl do sobrenadante para a placa de LC-MS para análise. Antes da

análise quantitativa, sintonizou-se o composto no aparelho de LC/MS para obter a condição de MS otimizada. Efectuou-se a cromatografia líquida numa coluna C18 Luna (Phenomenex U.S.A, Torrance, CA) (2×50mm, 5 µM). A % de composto restante (por área) em cada ponto temporal é calculada em relação ao tempo 0 minutos. Representar a % de composto restante em função do tempo (minutos) para obter a curva e usar o software Prism para obter o  $t_{1/2}$ . Estes encontram-se no Quadro 5.

**Quadro 5**

Composto	$t_{1/2}$ (min)	Composto	$t_{1/2}$ (min)
1	>30	52	>30
2	>30	58	>30
8	>30	63	>30
11	>30	68	>30
12	>30	71	>30
14	>30	74	>30
19	>30	78	>30
35	>30	80	>30
40	>30	88	>30
44	>30	108	>30
46	>30	130	>30

O  $t_{1/2}>30$  minutos medido *in vitro* para os compostos anteriores significa que se espera que a contribuição para a eliminação do composto devida ao metabolismo seja baixa na situação *in vivo* e portanto ajude na obtenção de meia-vida maior e maior exposição dos compostos.

Os resultados anteriores demonstram que os compostos de fórmula (I) foram metabolicamente estáveis no teste de microssomas hepáticos humanos. Aliado às propriedades físico-químicas adequadas, e.g. peso molecular, logP e elevada solubilidade, os compostos anteriores podem exibir exposição e efeito farmacológicos adequados ao corpo quando



administrados por via intravenosa ou especialmente por via oral.

### **Estudos farmacocinéticos (PK) *in vivo***

Dissolveu-se o composto em solução adequada (salina ou DMA e cremaforo em salina) a 1 mg/ml para administração intravenosa (IV), ou em 0,5% de metilcelulose, 0,1% de Tween 80 em água a 5 mg/ml para administração oral. Escolheram-se aleatoriamente os ratos de acordo com o peso do corpo, agruparam-se em três por ponto temporal. Administraram-se doses únicas IV aos ratos (10 mg/kg) via veia da cauda, ou uma dose única oral (50 mg/kg) via gavagem. Sacrificou-se um grupo de ratos em pontos temporais pré-definidos (pré-dose, 5 ou 10, 30 minutos, 1, 2, 4, 8, e 24 h) por sobredosagem de CO<sub>2</sub> e colheram-se amostras de sangue por punção cardíaca. Centrifugaram-se imediatamente as amostras de sangue durante 10 minutos a 3000 rpm para separar o plasma, e guardou-se o plasma congelado a -80°C até à análise por LC/MS/MS. Antes da análise da amostra, desenvolveu-se o método para o ensaio de LC/MS/MS. Validou-se o método quanto a resposta ao sinal dos padrões de calibração, a estabilidade do amostrador automático durante ~15 horas curva de calibração intra-dia e inter-dia usando oito padrões de calibração excluindo o plasma branco. Prepararam-se amostras QC a três concentrações diferentes em triplicado para determinar a exactidão e a precisão. Compararam-se as amostras de QC extraídas com amostras não extraídas para determinar a eficiência de extração do analito. Determinou-se o LLOQ usando amostras em triplicado de 1ng/ml e 2ng/ml para obter a exactidão e precisão no extremo inferior. Analisaram-se as amostras usando o método validado. Analisaram-se os dados pelo modelo não compartimental usando o software WinNolin 4.0 (Pharsight, Mountain View, CA, USA). Utilizaram-se os valores médios para os perfis de concentração plasmática de composto em função do tempo, no estudo de PK em ratos.

O parâmetro de PK AUC<sub>0-último</sub> que fornece a informação sobre a exposição global da droga *in vivo* é um dos principais parâmetros de PK/PD que ajuda na previsão da eficácia de um composto anti-cancerígeno. Quanto maior for o valor de AUC, melhor será a eficácia *in vivo* do composto em potência *in vitro* semelhante. No quadro 6 que se segue

encontram-se os dados de farmacocinética dos compostos seleccionados no Quadro 5.

#### Quadro 6

**Dados farmacocinéticos representativos [os compostos estavam sob a forma do sal de ácido clorídrico (2HCl), doseados a 50 mg/kg, p.o.]**

Composto	AUC <sub>0-último</sub> (ng.h/ml)
1	1868
8	1836
130	1050

Os dados no Quadro 6 demonstram ainda que os compostos com elevada estabilidade metabólica como a apresentada pelos compostos representativos no quadro 6 aliada às propriedades físico-químicas adequadas, e.g., peso molecular, logP, e elevada solubilidade, são capazes de produzir exposição e efeito farmacológicos adequados no animal quando administrados oralmente.

#### **Efeito antineoplásico (ou anti-tumoral) in vivo de agentes inibidores de HDAC:**

A eficácia dos compostos do invento pode ser determinada usando estudos com xenoenxerto animal *in vivo*. O modelo de xenoenxerto animal é um dos modelos de cancro *in vivo* mais vulgarmente usados.

Nestes estudos fêmeas de ratos nude atímicos (Harlan), com 12-14 semanas de idade, seriam implantadas subcutaneamente no flanco com  $5 \times 10^6$  células de células tumorais de cólon humano HCT116, ou com  $5 \times 10^6$  células de células tumorais de ovário humano A2780, ou com  $5 \times 10^6$  células de células cancerosas de próstata PC3. Quando o tumor atinge o tamanho de  $100 \text{ mm}^3$ , os ratinhos nude de xenoenxertos seriam emparelhados em vários grupos de tratamento. Os inibidores de HDAC seleccionados seriam dissolvidos em veículos adequados e administrados aos ratinhos nude xenoenxertados, por via intraperitoneal, intravenosa ou oral, diariamente,

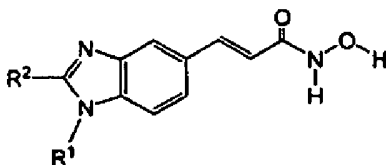
durante 14-21 dias. O volume da dose será 0,01 ml/g de peso corporal. O Paclitaxol, usado como controlo positivo, será preparado para administração intravenosa num veículo adequado. O volume da dose para o Paclitaxol será 0,01 ml/g de peso corporal. O volume do tumor será calculado todos os segundos dias ou duas vezes por semana após a injeção usando a fórmula:  $\text{Volume (mm}^3\text{)} = (w^2 \times l) / 2$ , onde  $w$  = largura e  $l$  = comprimento em mm de um tumor HCT116, ou A2780, ou PC3. Os compostos deste invento que são testados apresentariam redução significativa no volume do tumor em relação aos controlos tratados com veículo apenas. A histona acetilada em relação ao grupo de controlo tratado com veículo quando medida será acumulada. O resultado indicará, portanto, que os compostos deste invento são eficazes no tratamento de um distúrbio/ doença proliferativa tal como cancro.

Os detalhes de concretizações específicas neste invento não devem ser tomadas como limitações.

Lisboa, 2011-09-14

REIVINDICAÇÕES

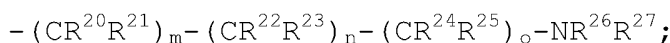
## 1. Composto de fórmula (I):



Formula 1

onde

$R^1$  é um grupo de fórmula:



$R^2$  é seleccionado do grupo que consiste em: alquilo e heteroalquilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes opcionais onde cada substituinte opcional é seleccionado do grupo que consiste em halogéneo, =O, -CN, alcenilo, alcinilo e alcoxi;

Cada  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  e  $R^{25}$  é seleccionado, independentemente do grupo que consiste em: H, halogéneo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, haloalcinilo, 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, alcoxi-heteroaril, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, fenoxi, benziloxi heteroariloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, alcoxycarbonilo, alquilamino-carbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, aminossulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo -COOH, -C(O)OR<sup>3</sup>, -COR<sup>5</sup>, -SH, -SR<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup> e acilo, cada um dos quais pode ser substituído opcionalmente; ou

$R^{20}$  e  $R^{21}$  quando em conjunto podem formar um grupo de fórmula =O ou =S, e/ou

$R^{22}$  e  $R^{23}$  quando em conjunto podem formar um grupo de fórmula =O ou =S, e/ou

$R^{24}$  e  $R^{25}$  quando em conjunto podem formar um grupo de fórmula =O ou =S;

cada  $R^5$  é seleccionado independentemente do grupo que consiste em H e alquilo;

cada  $R^6$  é seleccionado independentemente do grupo que consiste em H e um alquilo;

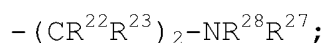
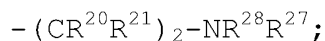
cada  $R^{28}$  e  $R^{27}$  é seleccionado independentemente do grupo que consiste em: H, halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, haloalcenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalcenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcenilo, cicloalquil-heteroalquilo, heterocicloalquil-heteroalquilo, heteroaril-heteroalquilo, aril-heteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alceniloxi, alciniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benziloxi, COOH, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquil-sulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminossulfonilo,  $SR^5$ , e acilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído, ou  $R^{26}$  e  $R^{27}$  quando considerados em conjunto com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados formam um grupo heterocicloalquilo opcionalmente substituído;

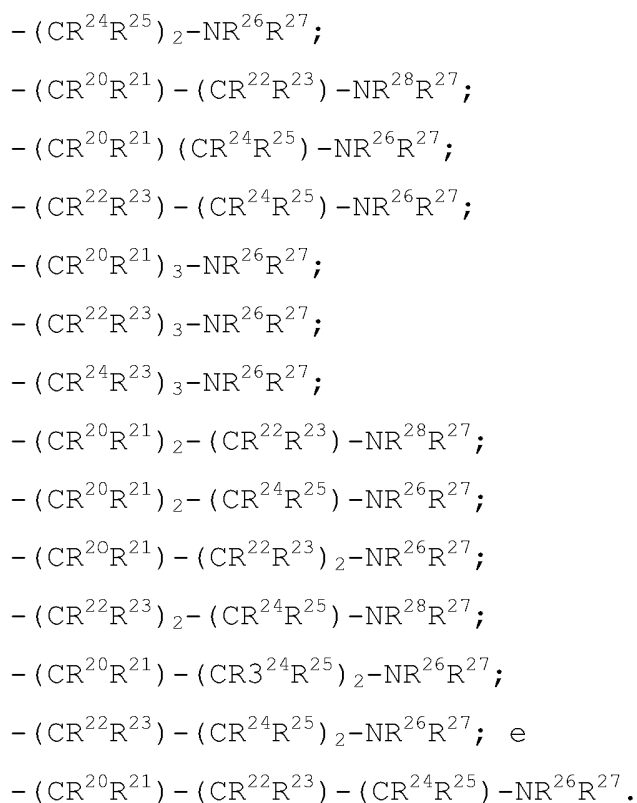
m, n e o são inteiros seleccionados independentemente do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3 e 4;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

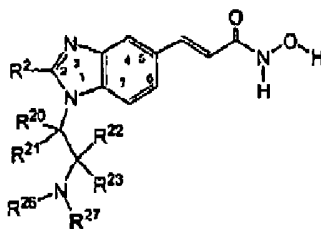
**2.** Composto de acordo com a reivindicação 1 onde a soma de m+n+o é 2 ou 3.

**3.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2 onde  $R^1$  é seleccionado do grupo que consiste em:

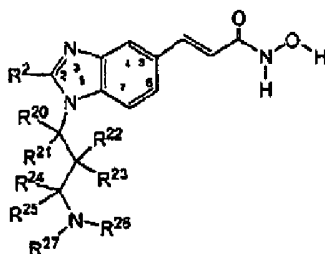




4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 onde o composto é seleccionado do grupo que consiste em:



e



5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 onde  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$  e  $\text{R}^{25}$  são seleccionados

independentemente do grupo que consiste em H, alquilo, alcenilo e alcinilo.

**6.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 onde  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  e  $R^{25}$  são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H e alquilo.

**7.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 onde  $R^{20}$  e  $R^{21}$  são H.

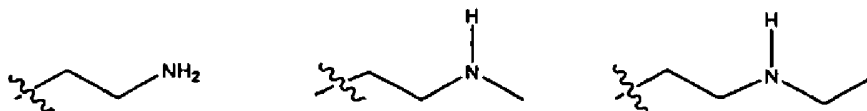
**8.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 onde  $R^{22}$  e  $R^{23}$  são metilo.

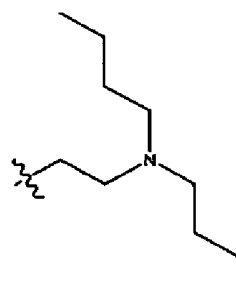
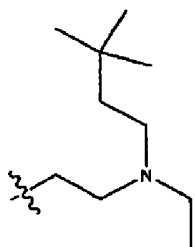
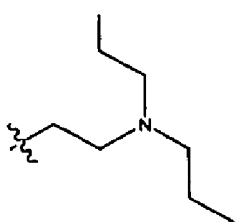
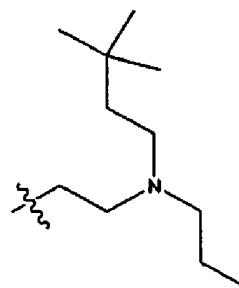
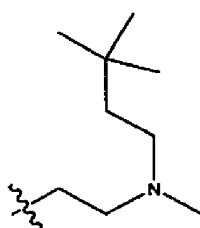
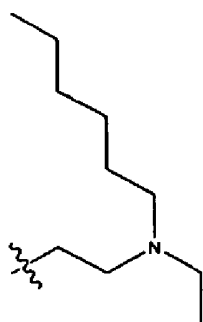
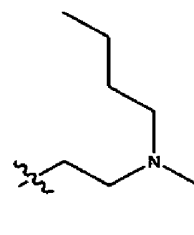
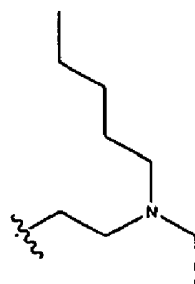
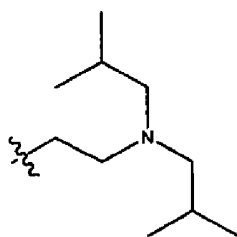
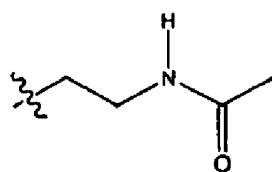
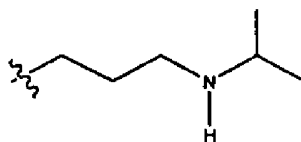
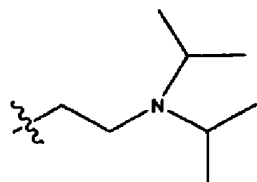
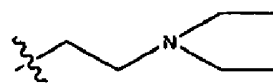
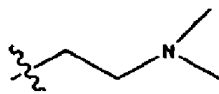
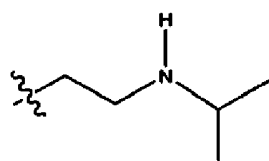
**9.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 onde  $R^{24}$  e  $R^{25}$  são H.

**10.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 onde  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são seleccionados independentemente do grupo que consiste em: H, alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxialquilo e acilo.

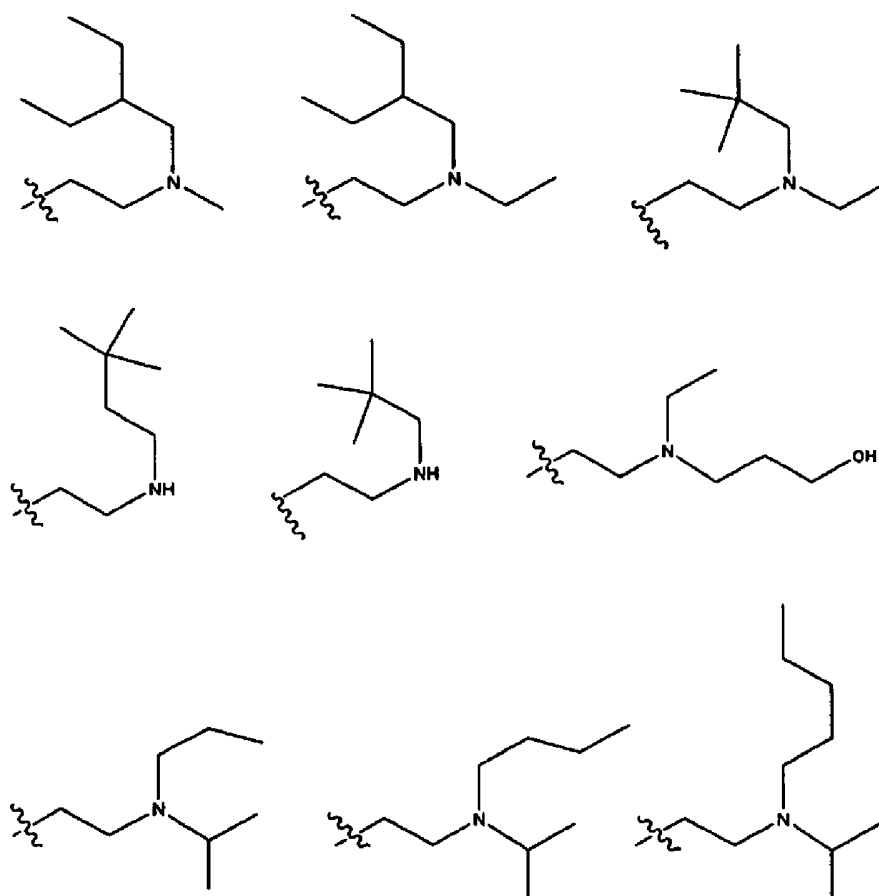
**11.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 onde  $R^{26}$  e  $R^{27}$  são seleccionados independentemente do grupo que consiste em H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, acetilo e 2-metoxi-etilo.

**12.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 onde  $R^1$  é um grupo de fórmula:









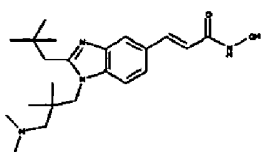
**13.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 onde  $R^2$  é alquilo.

**14.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 onde  $R^2$  é seleccionado do grupo que consiste em: metilo; etoximetilo; 2-metansulfanil-etilo; 2,2,2-trifluoro-etilo; propilo; 2,2-dimetil-propilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoro-propilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; but-3-enilo; but-3-inilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; hexilo; hex-3-enilo; octilo; non-3-enilo; non-6-enilo; 2-metoxi-nonilo,  $(CH_3)_3CCH_2CONH(CH_2)_2-$ ;  $(CH_3)_3CCONH(CH_2)_2-$ ;  $(CH_3)_3CCONH(CH_2)-$  e  $CH_3(CH_2)_2CONH(dH_2)-$ .

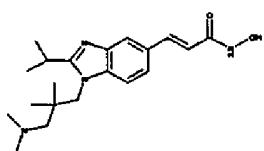
**15.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 onde o substituinte opcional é seleccionado do grupo que consiste em halogéneo, =O =S, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo,

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, -SH, e acilo.

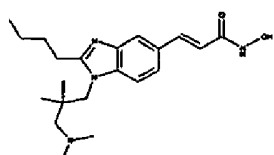
**16.** Composto de acordo com a reivindicação 1 onde o composto é seleccionado de compostos, e seus sais farmacologicamente aceitáveis, seleccionados do grupo que consiste em



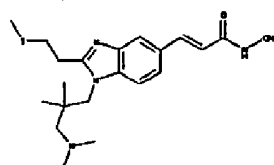
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



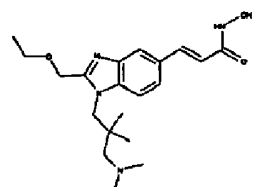
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



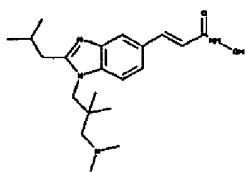
3-[2-Butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



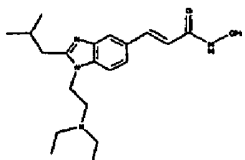
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



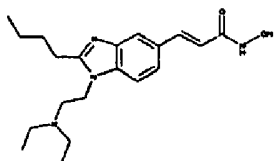
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



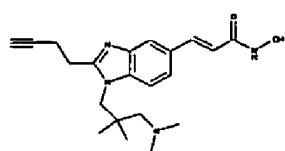
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



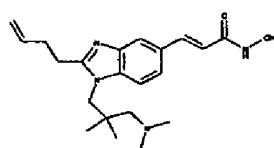
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



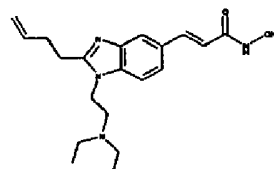
3-[2-Butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



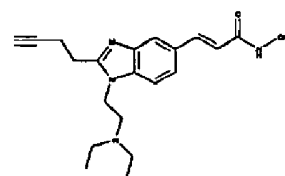
3-[2-But-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



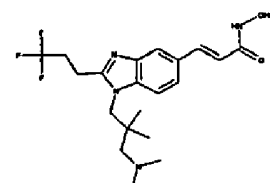
3-[2-But-3-enil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



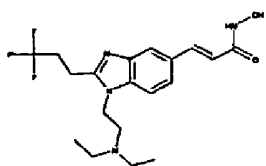
3-[2-But-3-enil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



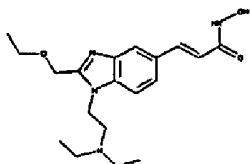
3-[2-But-3-inil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



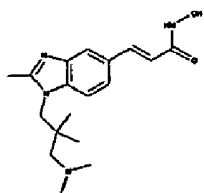
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



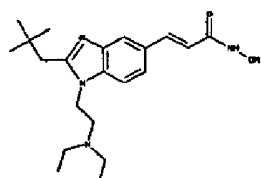
3-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



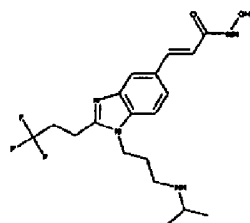
3-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-2-etoximetil-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



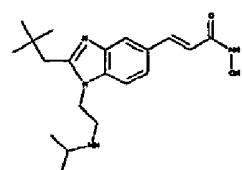
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



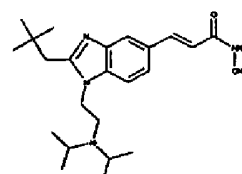
3-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



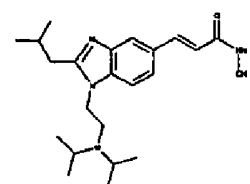
N-Hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-acrilamida



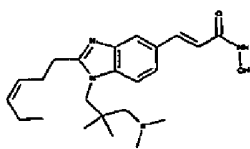
3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-ethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



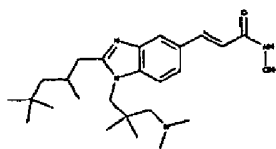
3-[1-(2-Di-isopropilamino-ethyl)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



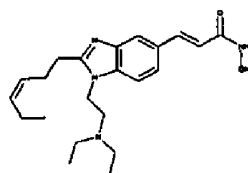
3-[1-(2-Di-isopropilamino-ethyl)-2-isobutil-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



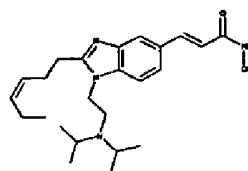
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



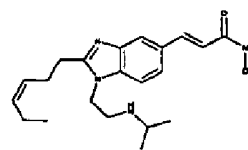
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



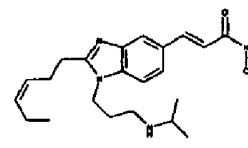
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



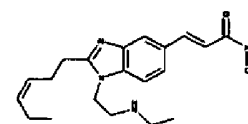
3-[1-(2-Di-isopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



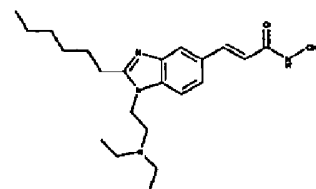
3-[2-Hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



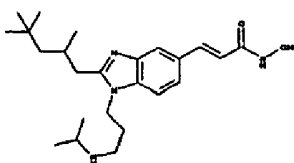
3-[2-Hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



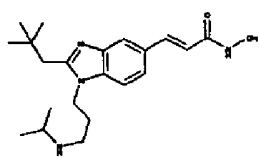
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



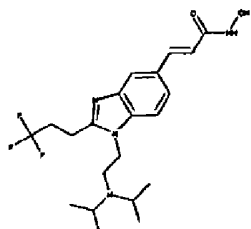
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-hexil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



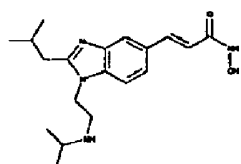
N-Hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



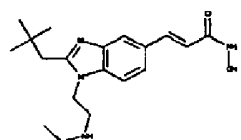
3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



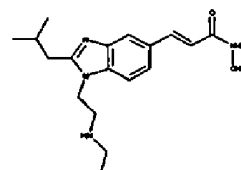
3-[1-(2-Di-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



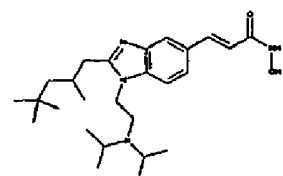
N-Hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



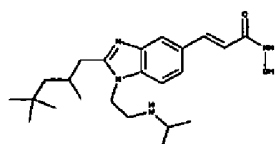
3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



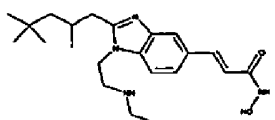
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-isobutil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



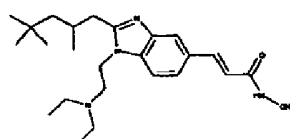
3-[1-(2-Di-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



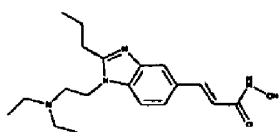
N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



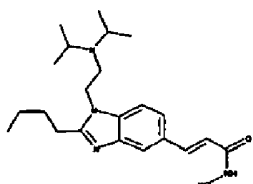
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



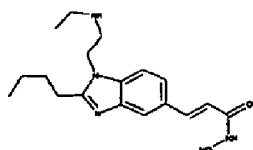
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



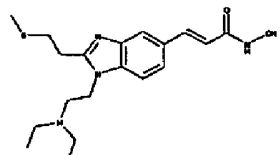
3-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



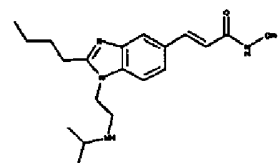
3-[2-Butyl-1-(2-di-isopropilamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



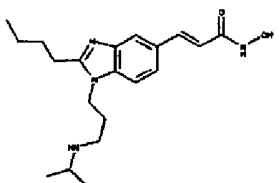
3-[2-Butyl-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



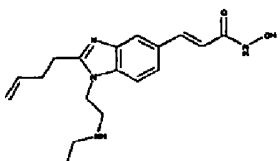
3-[1-(2-Diethylamino-ethyl)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



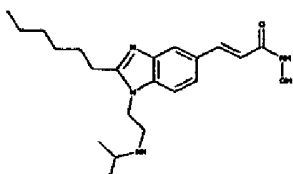
3-[2-Butyl-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



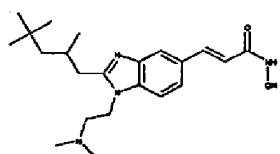
3-[2-Butyl-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



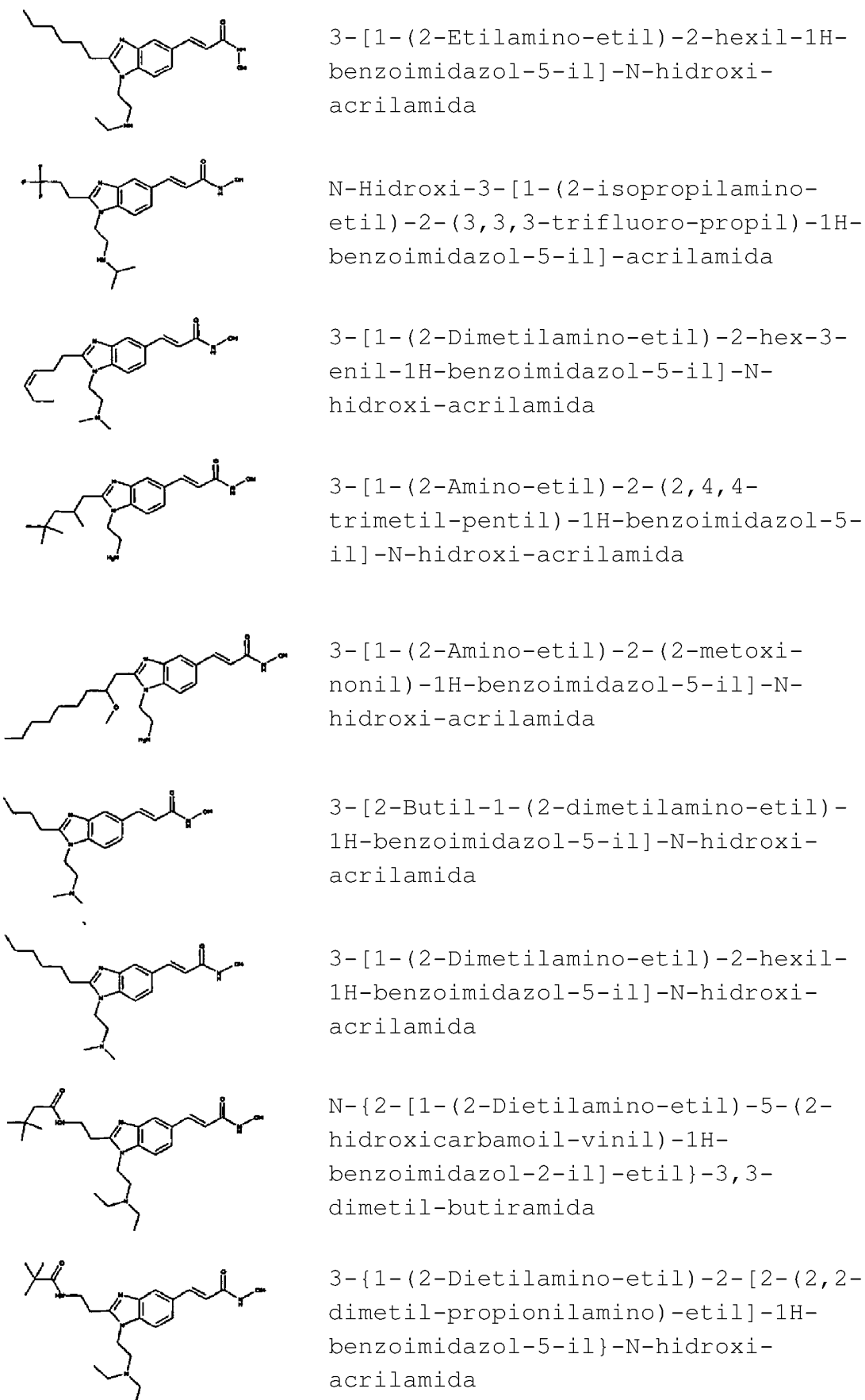
3-[2-But-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



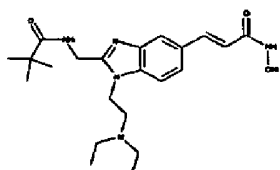
3-[2-Hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



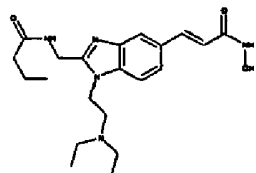
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hidroxi-acrilamida



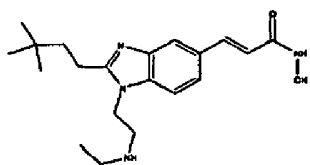




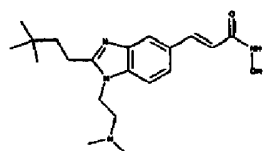
3-{1-(2-Diethylamino-etil)-2-[(2,2-dimetil)-propionilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



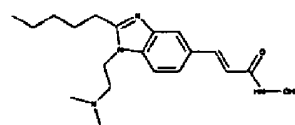
N-[1-(2-Diethylamino-etil)-5-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-butiramida



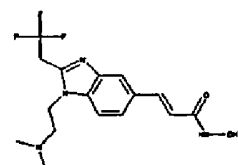
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



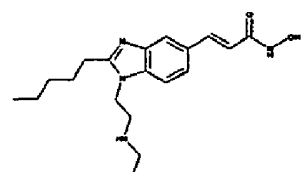
3-[2-(3,3-Dimetil-butil)-1-(2-Dimetilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



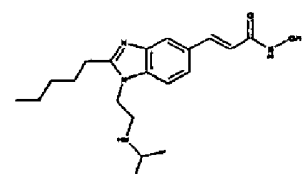
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



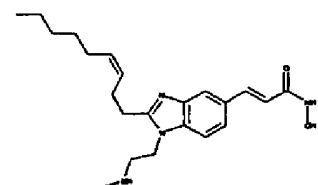
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



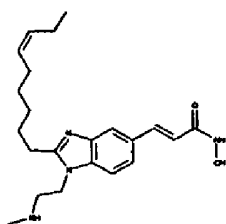
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



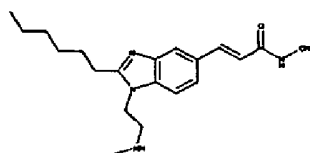
N-Hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



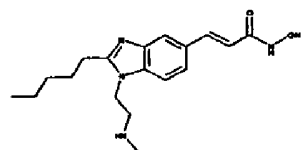
N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-3-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



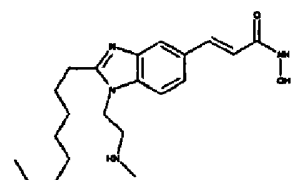
N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-non-6-enil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



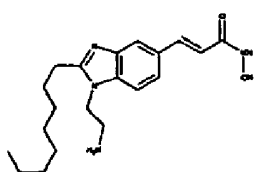
3-[2-Hexil-1-(2-metilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



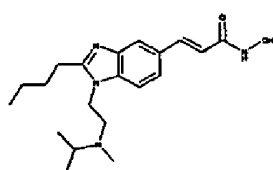
N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



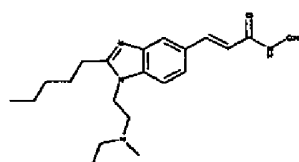
N-Hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-acrilamida



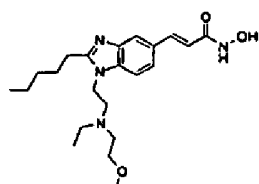
3-[1-(2-Amino-etil)-2-octil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



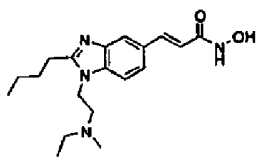
3-{2-Butil-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



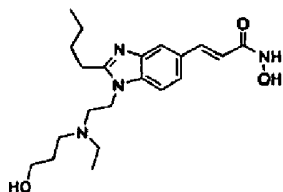
3-{1-[2-(Etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



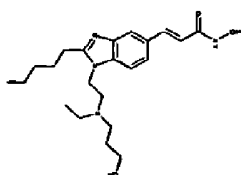
3-(1-{2-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



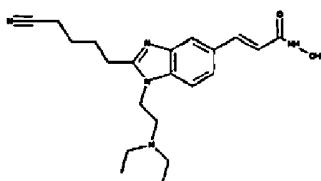
3-(2-Butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



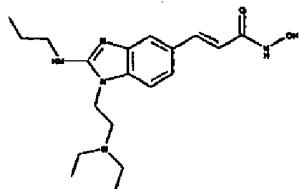
3-(2-Butil-1-{2-[etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



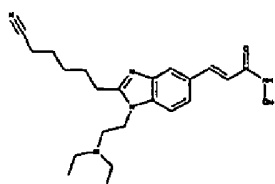
3-(1-{2-[Etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil}-2-pentil-1H-benzoimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



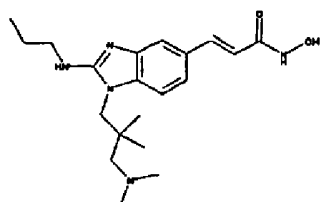
3-[2-(4-Ciano-butil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



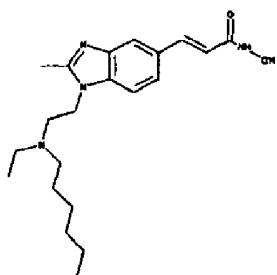
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



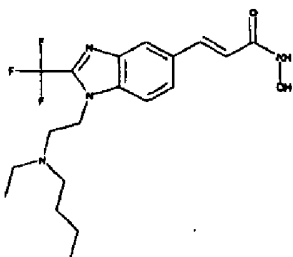
3-[2-(5-Ciano-pentil)-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



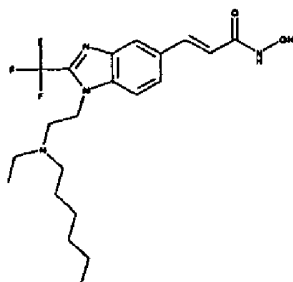
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-propilamino-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



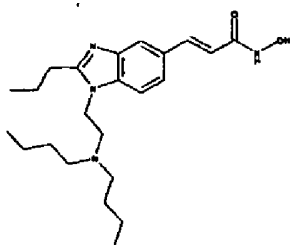
3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



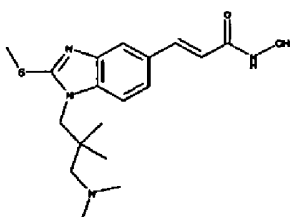
3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



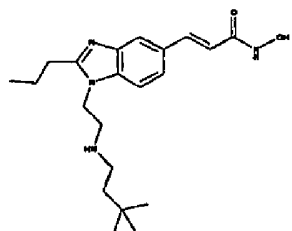
3-{1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



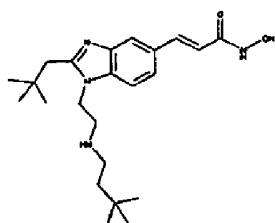
(E)-3-(1-(2-(dibutilamino)etil)-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida



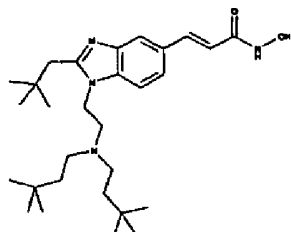
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-2-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



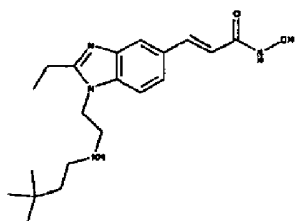
3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-benzoimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



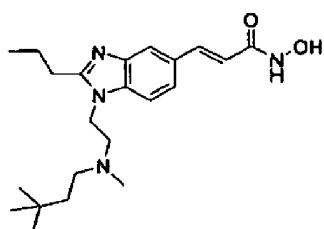
3-[1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



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



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



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

**17.** Composição farmacêutica incluindo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 e um diluente, excipiente ou transportador farmacêuticamente aceitável.

**18.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 para o tratamento de um distúrbio causado, associado ou acompanhado por interrupção de proliferação celular e/ou angiogénese.

**19.** Composto de acordo com a reivindicação 18 onde o distúrbio é um distúrbio proliferativo.

**20.** Composto de acordo com a reivindicação 19 onde o distúrbio proliferativo é cancro.

**21.** Composto de acordo com a reivindicação 20 onde o cancro é cancro do cólon, cancro da próstata, hepatoma e cancro do ovário.

**22.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 para o tratamento de um distúrbio que pode ser tratado por inibição de histona desacetilase.

**23.** Composto de acordo com a reivindicação 22 onde o distúrbio é seleccionado do grupo que consiste em distúrbios proliferativos (e.g. cancro); doenças neurodegenerativas incluindo Doença de Huntington, doenças de poliglutamina, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, colnvulsões, degeneração estriatonigral, paralisia supranuclear progressiva, distonia de torção, torcicolo espasmódico e discinesia, tremor familiar, síndrome de Gilles de la Tourette, doença de corpo de Lewy difuso, doença de Pick, esclerose lateral primária de hemorragia intracerebral, atrofia muscular espinal, 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 de tipo 2; Doenças degenerativas do olho incluindo glaucoma, degeneração macular relacionada com a idade, degeneração macular míope, glaucoma rubeose, ceratite intersticial, retinopatia diabética, anomalia de Peter, degeneração da retina, retinopatia de celofane; distrofia de Cogan, distrofia córnea; neovascularização da íris (rubeose); neovascularização da córnea; retinopatia de prematuridade; edema macular; Buraco macular; *pucker* macular; blefarite marginal, miopia, crescimento não maligno da conjuntiva; doenças inflamatórias e/ou distúrbios do sistema imunitário incluindo a artrite reumatóide (AR), osteoartrite, artrite crónica juvenil, doença do enxerto contra hospedeiro, psoríase, asma, espondiloartropatia, Doença de Crohn, doença intestinal inflamatória, colite ulcerosa, hepatite alcoólica, diabetes,

síndrome de Sjogrens, esclerose múltipla, espondilite anquilosante, glomerulopatia membranosa, dor discongénica, lúpus eritematoso sistémico, dermatite alérgica de contacto; doença que envolve angiogénese incluindo cancro, psoríase, artrite reumatóide, distúrbios psicológicos incluindo doença bipolar, esquizofrenia, depressão e demência; doenças cardiovasculares incluindo insuficiência cardíaca, restenose, hipertrofia cardíaca e arteriosclerose; doenças fibróticas incluindo fibrose hepática, fibrose pulmonar, fibrose cística e angiofibroma; doenças infecciosas incluindo infecções por fungos, como a *Candida albicans*, infecções por bactérias, infecções por vírus, como o *Herpes simplex*, infecções por protozoários, como a malária, a infecção por *Leishmania*, a infecção por *Trypanosoma brucei*, toxoplasmose e coccidiose, e distúrbios hematopoiéticos incluindo a talassemia, a anemia e a anemia de células falciformes.

**24.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 na produção de um medicamento para o tratamento de cancro.

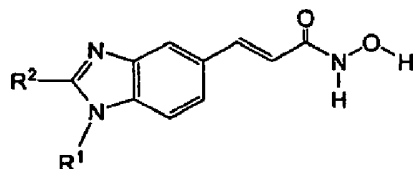
**25.** Composto de acordo com a reivindicação 24 onde o cancro é uma neoplasias hematológica ou um tumor sólido.

**26.** Composto de acordo com a reivindicação 25 onde as neoplasias hematológicas são seleccionadas do grupo que consiste em linfoma de células B, linfoma de células T e leucemia.

**27.** Composto de acordo com a reivindicação 25 onde o tumor sólido é seleccionado do grupo que consiste em cancro da mama, cancro do pulmão, cancro do ovário, cancro da próstata, cancro da cabeça e do pescoço, cancro renal, cancro gástrico, cancro do cólon, cancro pancreático e cancro do cérebro.

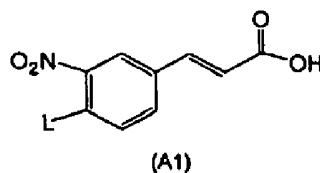
**28.** Composto de acordo com a reivindicação 24 onde o cancro é seleccionado do grupo que consiste em cancro do cólon, cancro da próstata, hepatoma e cancro do ovário.

**29.** Método de síntese de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1



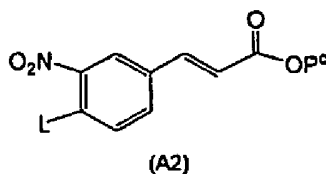
onde R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> estão de acordo com a reivindicação 1, incluindo o método

(a) proporcionar um composto de fórmula (A1)



onde L é um grupo rejeitado,

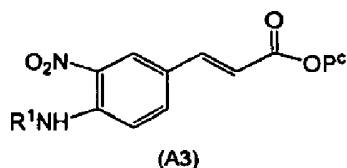
(b) proteger o grupo carboxilo para produzir um composto de fórmula (A2):



onde L é um grupo rejeitado e P<sup>c</sup> é um grupo protector de carboxilo,



(c) substituir o grupo rejeitado por uma amina de fórmula  $R^1NH_2$  para produzir um composto de fórmula:

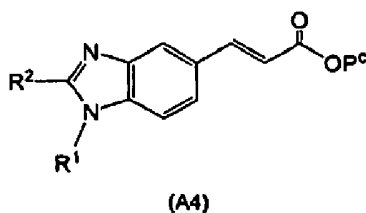


onde  $R^1$  está de acordo com a reivindicação 1 ou uma sua forma protegida, e  $P^c$  é um grupo protector de carboxilo,

(d) fazer reagir opcionalmente o composto para funcionalizar ainda  $R^1$ ;

(e) efectuar a redução do grupo nitro;

(f) fazer reagir o produto reduzido com um composto de fórmula  $R^2CO_2H$  ou com um composto de fórmula  $R^2CHO$  e efectuar a ciclização do produto assim produzido para obter um composto de fórmula (A4):

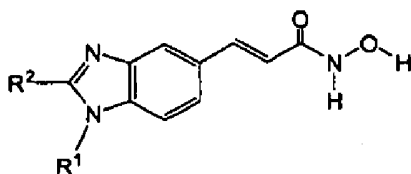


onde  $R^1$  e  $R^2$  estão de acordo com a reivindicação 1, ou as suas formas protegidas, e  $P^c$  é um grupo protector de carboxilo,

(g) converter o composto num composto de fórmula I;

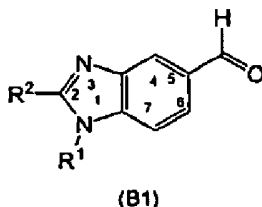
onde (d) pode ser efectuado após qualquer uma de c) (e) ou (f) e ainda onde (e) e (f) podem ser efectuados sequencialmente ou simultaneamente.

**30.** Método de síntese de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1



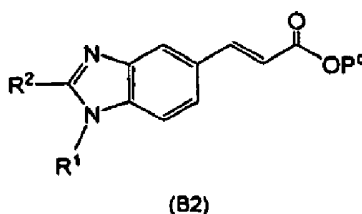
onde  $R^1$  e  $R^2$  estão de acordo com a reivindicação 1, incluindo o método

(a) proporcionar um aldeído de fórmula (B1)



onde  $R^1$  e  $R^2$  estão de acordo com a reivindicação 1,

(b) submeter o aldeído a reacção com um agente de olefinação substituído correctamente para produzir um composto de fórmula (B2):

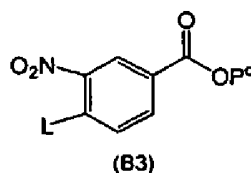


onde  $R^1$  e  $R^2$  estão de acordo com a reivindicação 1, e  $P^c$  é H ou um grupo protector de carboxilo,

(c) converter o composto num composto de fórmula I.

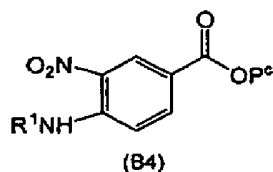
**31.** Método de acordo com a reivindicação 30 onde (a) inclui:

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



onde L é um grupo rejeitado e  $P^c$  é um grupo protector de carboxilo,

(a2) substituir o grupo rejeitado por uma amina de fórmula  $R^1NH_2$  para produzir um composto de fórmula (B4):

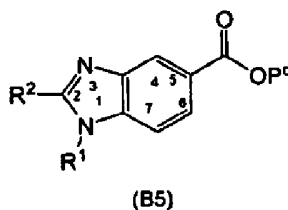


onde  $R^1$  está de acordo com a reivindicação 1 ou uma sua forma protegida, e  $P^c$  é um grupo protector de carboxilo,

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

(a4) efectuar a redução do grupo nitro;

(a5) fazer reagir o produto reduzido com um composto de fórmula  $R^2CO_2H$  ou com um composto de fórmula  $R^2CHO$  e efectuar a ciclização do produto assim produzido para obter um composto de fórmula (B5):

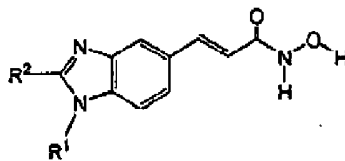


onde  $R^1$  e  $R^2$  estão de acordo com a reivindicação 1, ou as suas formas protegidas, e  $P^c$  é um grupo protector de carboxilo,

(a6) converter o grupo carboxilo protegido no aldeído correspondente;

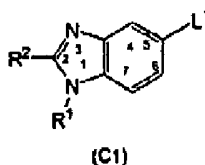
onde (a3) pode ser efectuado após qualquer uma de (a2), (a4), (a5) ou (a6) e ainda onde (a4) e (a5) podem ser efectuados sequencialmente ou simultaneamente.

**32.** Método de síntese de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1



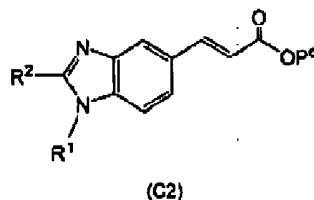
onde  $R^1$  e  $R^2$  estão de acordo com a reivindicação 1, incluindo o método:

(a) proporcionar um composto de fórmula (C1)



onde  $R^1$  e  $R^2$  estão de acordo com a reivindicação 1, ou as suas formas protegidas, e  $L^1$  é um grupo rejeitado

(b) converter o composto em (a) num composto de fórmula (C2);

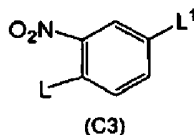


onde  $R^1$  e  $R^2$  estão de acordo com a reivindicação 1, ou as suas formas protegidas, e  $P^c$  é H ou um grupo protector de carboxilo,

(c) converter o composto num composto de fórmula I.

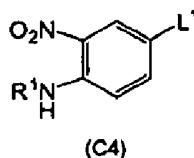
**33.** Método de acordo com a reivindicação 32 onde (a) inclui:

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



onde L e L<sup>1</sup> são grupos rejeitados,

(a2) substituir o grupo rejeitado (L) por uma amina de fórmula R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> para produzir um composto de fórmula (C4):

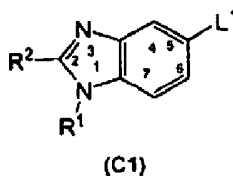


onde R<sup>1</sup> está de acordo com a reivindicação 1 ou uma sua forma protegida, e L<sup>1</sup> é um grupo rejeitado;

(a3) fazer reagir opcionalmente o composto para funcionalizar ainda R<sup>1</sup>;

(a4) efectuar a redução do grupo nitro;

(a5) fazer reagir o produto reduzido com um composto de fórmula R<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>H ou com um composto de fórmula R<sup>2</sup>CHO e efectuar a ciclização do produto assim produzido para obter um composto de fórmula (C1):



onde (a3) pode ser efectuado após qualquer uma de (a2), (a4) ou (a5) e ainda onde (a4) e (a5) podem ser efectuados sequencialmente ou simultaneamente.

**34.** Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 33 onde o composto produzido possui a fórmula:

