

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º** 97.422

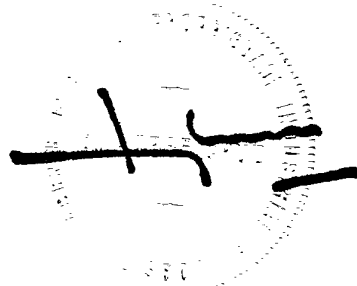
**REQUERENTE:** PFIZER INC., norte-americana, industrial,  
com sede em 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017,  
E.U.A.

**EPÍGRAFE:** "MÉTODOS PARA A UTILIZAÇÃO DE ÁCIDOS HIDRO-  
XÁMICOS E N-HIDROXIUREIAS COMO ANTI-INFLAMATÓRIOS E MÉTODO  
PARA A SUA PRODUÇÃO"

**INVENTORES:** RODNEY WILLIAM STEVENS, TAKAFUMI IKEDA;  
HIROAKI WAKABAYASHI e MASAMI NAKANE

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883. 20 de Abril de 1969 sob o No.  
105048/90 no JAPÃO

94.922



PFIZER INC.

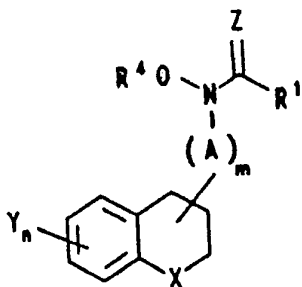
"MÉTODOS PARA A UTILIZAÇÃO DE ÁCIDOS HIDROXÁMICOS E N-HIDROXI-  
LUREIAS COMO ANTI-INFLAMATÓRIOS E MÉTODOS PARA A SUA PRODUÇÃO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

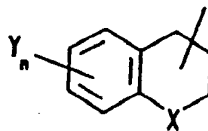
O presente invento diz respeito a um método para o tratamento de condições inflamatórias num mamífero, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula:



em que as variáveis podem tomar, por exemplo, os valores que se seguem: R<sup>1</sup> é CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> é hidrogénio; X é uma ligação química, oxigénio ou enxofre; R<sup>5</sup> é hidrogénio ou C1 a C6 alquilo; m é 0 ou 1; n é 1 a 3; A é C1 a C6 alquilenos, C2 a C6 alquenileno ou C2 a

Cs alquilideno; cada Y é independentemente hidrogénio, halogénio ou hidroxí; e Z é oxigénio.

É também referido o método para a produção dos compostos de fórmula (I), que consiste, por exemplo, na preparação de um diacetilo da fórmula  $Q-(A)_m-N(OAc)-C(=O)CH_3$ , a partir de uma hidroxilamina da fórmula  $Q-(A)_m-NHOH$ , em que Q representa:



fazendo reagir a referida hidroxilamina com cloreto de acetilo ou anidrido acético com uma base num solvente não reactivo; isolamento do diacetilo; sujeição do diacetilo a hidrólise selectiva por reacção com uma base para produzir o referido composto; e isolamento do referido composto.

Fundamentos do Invento

Este invento relaciona-se com novos derivados do ácido hidroxâmico e da hidroxíureia e com a sua utilização. Os compostos do presente invento inibem a acção da enzima lipoxigenase e são úteis no tratamento de doenças ou situações inflamatórias em geral, por exemplo, alergias e doenças cardiovasculares em mamíferos, incluindo os seres humanos. Este invento também se relaciona com composições farmacêuticas compreendendo esses compostos, métodos para a produção desses compostos e métodos para a utilização desses compostos e composições no tratamento das doenças e condições anteriormente referidas.

É sabido que o ácido araquidónico é um precursor biológico de vários grupos de metabolitos endógenos, prostaglandinas incluindo prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos. O primeiro passo do metabolismo do ácido araquidónico compreende a libertação de ácido araquidónico esterificado e de ácidos gordos não saturados a partir dos fosfolípidos da membrana pela acção da fosfolipase. Os ácidos gordos são então metabolizados quer pela ciclooxigenase para produzir as prostaglandinas e tromboxanos quer pela lipoxigenase para dar origem a hidroperóxido-ácidos gordos que podem posteriormente ser convertidos em leucotrienos. Os leucotrienos foram implicados na fisiopatologia de doenças inflamatórias, incluindo a artrite reumatoide, a gota, asma, lesão por reperfusão isquémica, psoríase e doença inflamatória do intestino. É esperado que qualquer droga que iniba a lipoxigenase proporcione uma nova terapêutica significativa para condições inflamatórias quer agudas quer crónicas.

Recentemente, foram referidos vários artigos de revista sobre os inibidores da lipoxigenase. Ver, por exemplo, H. Masamune e L.S. Melvin, Sr., em Annual Reports in Medicinal Chemistry,

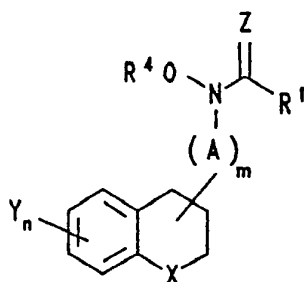
24, 71-80 (Academic Press, 1989) e B. J. Fitzsimmons e J. Rokach em Leukotrienes and Lipoxigenases, 427-502 (Elsevier, 1989).

Além disso, EP 279.263 A2, EP 196.184 A2, JP 63502179 e Patente dos E.U.A. No. 4,822.809 apresentam inibidores da lipoxigenase.

Os presentes inventores trabalharam para preparar compostos capazes de inibir a acção da lipoxigenase e, após extensa pesquisa, conseguiram sintetizar uma série de compostos tal como é aqui apresentado detalhadamente.

Sumário do Invento

O presente invento proporciona a preparação e a utilização de novos derivados dos ácidos hidroxâmicos e da N-hidroxiureia da fórmula:



Formula I

onde R<sup>1</sup> é hidrogénio, C1 a C4 alquilo, C2 a C4 alquenilo, alquilticalquilo, alcoxialquilo ou -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

$R^2$  e  $R^3$  são cada um deles independentemente hidrogénio, C1 a C4 alquilo, hidroxilo, arilo ou arilo substituído em que o substituinte ou substituintes são seleccionados de entre o grupo consistindo em halo, nitro, ciano, C1 a C12 alquilo, C1 a C12 alcoxi, C1 a C12 alquilo substituído com halo, C1 a C12 alquilo substituído com hidroxilo, C1 a C12 alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, C1 a C12 alquilaminocarbonilo, C1 a C12 dialquilaminocarbonilo e C1 a C12 alquilsulfonilo, com a condição de que  $R^2$  e  $R^3$  não sejam ambos hidroxilo;

$R^4$  é hidrogénio, um catião farmacêuticamente aceitável, arilo ou C1 a C12 alcenoilo;

X é uma ligação química, oxigénio, enxofre ou  $NR^5$ ;

$R^5$  é hidrogénio, C1 a C6 alquilo, C3 a C6 alquenoilo, C1 a C6 alcenoilo, arilo, arilalquilo ou arilo;

m é 0 ou 1;

n é 1 a 3;

A é C1 a C6 alquilenilo, C2 a C6 alquenoileno ou C2 a C12 alquilideno;

cada Y é independentemente hidrogénio, halogénio, hidroxilo, ciano, C1 a C12 alquilo, alquilo substituído com halo, alquilo substituído com hidroxilo, C2 a C12 alquenoilo, C1 a C12 alcoxi, C3 a C12 alquenoiloxi, C3 a C8 cicloalquilo, C1 a C8 ticalquilo, C1 a C12 alcóxicarbonilo, C1 a C12 arilalcoxicarbonilo, C1 a C12 aminocarbonilo, C1 a C12 alquilaminocarbonilo, C1 a C12 dialquilaminocarbonilo, C1 a C12 arilalquilamino, C1 a C12 arilalquilaminocarbonilo, alcóxilalquilo, arilo, ariloxi, arilo, C1 a C12 arilalquilo, C2 a C12 arilalquenoilo, C1 a C12 arilalcoxi ou C1 a

C12 ariltioalcoxi em que o referido arilo, ariloxi, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi e ariltioalcoxi podem ser substituídos facultativamente com um substituinte ou substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halo, nitro, ciano, C1 a C12 alquilo, alquilo substituído com halo e C1 a C12 alcoxi; e

Z é oxigénio ou enxofre.

D(s) substituinte(s) Y e o grupo de ligação A podem ser ligados em qualquer posição disponível em qualquer anel.

#### Descrição Detalhada do Invento

Tal como é aqui usada, a expressão "halo" significa fluoro, cloro, bromo ou iodo.

A expressão "arilo" tal como é aqui usada significa quaisquer grupos aromáticos carbocíclicos e heterocíclicos não substituídos tais como fenilo, naftilo, piridilo, furilo e pirimidinilo. Os substituintes podem ser halo, nitro, ciano, C1 a C12 alquilo, C1 a C12 alcoxi, C3 a C12 alqueniloxi, C1 a C12 alquilo substituído com halo, C1 a C12 alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, C1 a C12 alquilaminocarbonilo, C1 a C12 alcoxi substituído com halo, C1 a C12 dialquilaminocarbonilo e C1 a C12 alquil-sulfonilo.

A expressão "cicloalquilo" tal como é aqui usada significa um grupo cíclico de 3 a 8 carbonos, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

A expressão "alquilo" significa facultativamente uma cadeia linear ou ramificada.

~~Handwritten scribble~~ 7 -

A expressão "aróilo" tal como é aqui usada significa benzoilo, naftoilo e os seus derivados substituídos com hidróxi, halo, nitro, ciano, C1 a C12 alquilo, alcoxi, alquilo substituído com hidróxi e alquilo substituído com halo.

A expressão "catiões farmacologicamente aceitáveis" tal como é aqui usada significa catiões não tóxicos, incluindo os de metais alcalinos e alcalino-terrosos tais como sódio, lítio, potássio, cálcio e magnésio, e catiões orgânicos à base de amónios e aminas.

Alguns dos compostos da Fórmula I podem formar sais de adição de ácidos. Os sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis são os formados a partir de ácidos que formam sais de adição de ácidos não tóxicos, por exemplo, os sais hidróclorato, hidróbromato, sulfato ou bissulfato, fosfato ou fosfato ácido, acetato, citrato, fumarato, gluconato, lactato, maleato, succinato, tartarato, metanossulfonato, benzenossulfonato, toluenosulfonato e formato.

Este invento inclui composições farmacológicas para o tratamento de doenças inflamatórias, alergias e doenças cardiovasculares em mamíferos que compreendem um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável e um composto da Fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

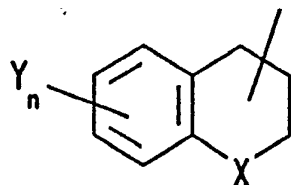
Este invento também inclui composições farmacológicas para a inibição da acção da enzima lipoxigenase num mamífero que compreende um veículo farmacologicamente aceitável e um composto da Fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Este invento inclui ainda processos para sintetizar compostos da Fórmula I.



Este invento inclui ainda métodos para a utilização de novos compostos e composições no tratamento de condições e doenças em que foi implicada a actividade da lipoxigenase, por exemplo, condições e doenças inflamatórias.

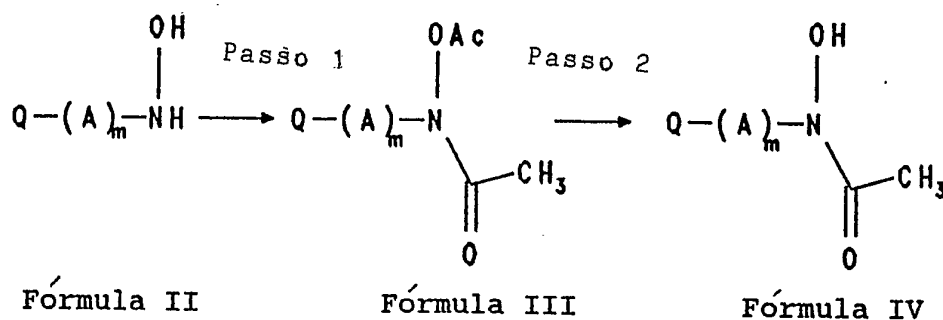
Os compostos da Fórmula I podem ser preparados por uma série de métodos sintéticos. Nas Fórmulas II, III, IV e V a seguir, Q é



e X, Y, m e n são tal como foram definidos previamente. Contudo nos Esquemas de reacção 1 e 2 a seguir,  $R^1$  é metilo e  $NH_2$ , respectivamente, e Z é oxigénio, compostos da Fórmula I em que  $R^1$  e Z são tal como foram definidos previamente podem ser preparados de um modo análogo.

Num modelo de realização, compostos da Fórmula IV são preparados de acordo com os passos de reacção indicados no Esquema 1, a seguir.

ESQUEMA I



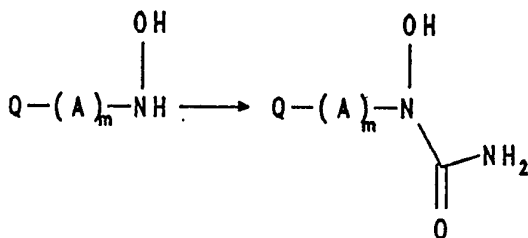
No passo 1, o composto diacetilo (III) é preparado por métodos padrão conhecidos na técnica. Por exemplo, a hidroxilamina (II) é feita reagir com cloreto de acetilo ou anidrido acético num solvente inerte à reacção na presença de uma base apropriada. Bases preferidas são trietilamina e piridina. Solventes inertes à reacção apropriados incluem cloreto de metileno, clorofórmio, tetra-hidrofurano, benzeno e tolueno. A reacção é usualmente realizada a uma temperatura variando entre 0°C e a temperatura ambiente. Os tempos de reacção de 30 minutos a algumas horas são comuns. O produto pode ser isolado e purificado por meio de processos convencionais, por exemplo, recristalização ou cromatografia.

O passo 2 envolve a hidrólise selectiva do composto diacetilo (III) com uma base apropriada. As bases apropriadamente utilizadas nesta reacção incluem amoníaco, hidróxido de amónio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de lítio,

de preferência em metanol, etanol, álcool isopropílico ou água, embora possam ser utilizados sistemas solventes binários tais como álcool-água, tetra-hidrofurano-água, etc. As temperaturas de reacção variam usualmente entre  $-10^{\circ}\text{C}$  e a temperatura ambiente e a reacção fica usualmente completa no espaço de alguns minutos a várias horas. O produto, tendo a estrutura indicada na Fórmula IV, é isolado por métodos padrão e a purificação pode ser realizada por meios convencionais, por exemplo recristalização e cromatografia.

Numa outra apresentação, compostos da Fórmula V são preparados tal como é ilustrado no Esquema de Reacção 2, a seguir.

ESQUEMA 2



Fórmula II

Fórmula V

Neste passo a hidroxilamina (II) é tratada com isocianato de trimetilsililo num solvente de reacção inerte, usualmente a uma temperatura da ambiente até à de refluxo. Solventes

apropriados que não reagem com os reagentes e/ou produtos incluem, por exemplo, tetra-hidrofurano, dioxano, cloreto de metileno e benzeno. Um processo alternativo utiliza tratamento da hidroxilamina (II) com cloreto de hidrogênio gasoso num solvente inerte à reação inerte tal como benzeno ou tolueno seguindo-se tratamento subsequente com fosgênio. As temperaturas de reação variam usualmente entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente. O cloreto de carbamilo intermediário não é isolado mas é submetido a reação (por exemplo *in situ*) com amoníaco aquoso. O produto assim obtido, tendo a estrutura indicada na Fórmula V, é isolado por métodos padrão e a purificação pode ser realizada por meios convencionais, tais como recristalização e cromatografia.

A hidroxilamina (II) anteriormente referida é facilmente preparada por processos sintéticos padrão a partir de compostos carbonilo facilmente disponíveis, por exemplo cetonas ou aldeídos, ou a partir de álcoois ou de compostos com halogênio. Por exemplo, um composto carbonilo apropriado é convertido na sua oxima sendo então reduzido para dar origem à hidroxilamina (II) requerida com um agente de redução apropriado, ver R. F. Borch, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., **93**, 2897 (1971)). Os agentes redutores preferidos incluem cianoboro-hidreto de sódio e complexos de boro tais como boro-piridina, boro-trietilamina e boro-sulfureto de dimetilo. Podem também ser utilizado trietilsilano em ácido trifluoroacético.

Alternativamente, a hidroxilamina (II) pode ser preparada tratando o álcool correspondente com N,O-bis(terc-butiloxi-carbonil)hidroxilamina em condições de reação do tipo Mitsunobu seguindo-se hidrólise catalisada do produto intermediário protegido em N,O (ver JP 1045344). É também de notar que o composto N,O-diacetilo (III) pode ser preparado utilizando N,O-diacetil

hidroxilamina em vez de N,O-bis(terc-butiloxi-carbonil)hidroxilamina, proporcionando assim uma via conveniente para o produto da Fórmula IV.

A hidroxilamina anteriormente referida (II) pode também ser preparada a partir de um composto haleto apropriado por reacção com hidroxilamina protegida em O e subsequente desprotecção (ver W. P. Jackson, et al., *J. Med. Chem.*, 31, 499 (1988)). Hidroxilamina protegidas em O preferidas incluem O-tetrahidropirranil-, O-trimetilsilil-, e O-benzilhidroxilamina.

A hidroxilamina da Fórmula II assim obtida pelos processos representativos anteriormente indicados é isolada por métodos normalizados e a purificação pode ser realizada por meios convencionais, tais como recristalização e cromatografia.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos novos compostos do presente invento são facilmente preparados fazendo contactar os referidos compostos com uma quantidade estequiométrica de um ácido mineral ou orgânico apropriado em solução aquosa ou num solvente orgânico apropriado. O sal pode então ser obtido por precipitação ou por evaporação do solvente.

Os compostos deste invento inibem a actividade da enzima lipoxigenase. Esta inibição foi demonstrada por meio de um ensaio usando células residentes da cavidade peritoneal de ratas, o qual determina o efeito dos referidos compostos sobre o metabolismo do ácido araquidónico.

Neste teste alguns compostos preferidos indicam valores  $CI_{50}$  baixos, variando entre 0,1 e 30 M, no que se refere à inibição da lipoxigenase. Tal como é aqui usado,  $CI_{50}$  refere-se à

concentração do composto testado necessária para efectuar uma inibição de 50% da lipoxigenase.

A capacidade dos compostos do presente invento para inibirem a enzima lipoxigenase torna-os úteis para o controlo dos sintomas induzidos pelos metabolitos endógenos produzidos a partir do ácido araquidónico em mamíferos. Os compostos são assim importantes na prevenção e tratamento dessas condições e estados patológicos em que a acumulação de metabolitos do ácido araquidónico constitui um factor causativo. Exemplos desses estados patológicos incluem asma bronquica alérgica, perturbações da pele, artrite reumatoide, osteoartrite e trombose.

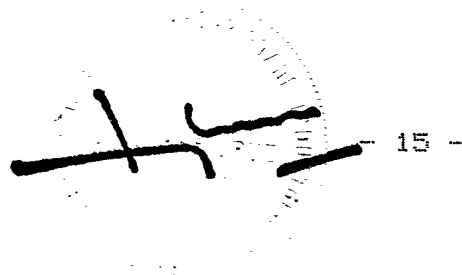
Assim, os compostos da Fórmula I e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis são de particular interesse no tratamento ou alívio das doenças inflamatórias, alergias, doenças cardiovasculares em seres humanos assim como na inibição da enzima lipoxigenase.

Para tratamento de várias situações descritas anteriormente, os compostos da Fórmula I e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser administrados a um ser humano quer isoladamente quer, de preferência, em combinação com veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis numa composição farmacêutica, de acordo com a técnica farmacêutica padrão. Um composto pode ser administrado por uma série de vias de administração convencionais incluindo a via oral, parentérica e por inalação. Quando os compostos são administrados por via oral, a dosagem variará geralmente entre cerca de 0,1 e 20 mg/kg do peso corporal do indivíduo a ser tratado, por dia, de preferência entre cerca de 0,1 e 1,0 mg/kg/dia em doses únicas ou divididas. Se se desejar fazer a administração parentérica, então uma dose eficaz variará geralmente entre cerca de 0,1 e 1,0 mg/kg do peso corporal do

indivíduo a ser tratado, por dia. Nalguns casos pode ser necessário utilizar dosagens para além destes limites, visto a dosagem variar necessariamente de acordo com a idade, peso e resposta de um determinado paciente assim como com a gravidade dos sintomas do paciente e com a potência do composto particular a ser administrado.

Para administração oral, os compostos da Fórmula I e os seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser administrados, por exemplo, sob a forma de comprimidos, pós, pastilhas, xaropes ou cápsulas, ou sob a forma de uma solução ou suspensão aquosa. No caso de comprimidos para utilização por via oral, os veículos habitualmente usados incluem lactose e amido de milho. Além disso, agentes de lubrificação, tais como estearato de magnésio, são habitualmente adicionados. No caso de cápsulas, diluentes úteis são lactose e amido de milho seco. Quando são requeridas suspensões aquosas para utilização por via oral, o ingrediente activo é combinado com agentes de emulsificação e suspensão. Se desejado, podem ser adicionados certos agentes edulcorantes e/ou aromatizantes. Para utilização intramuscular, intraperitoneal, subcutânea e intravenosa, são usualmente preparadas soluções injectáveis estéreis do ingrediente activo, e o pH das soluções deve ser ajustado e tamponado apropriadamente. Para utilização intravenosa, a concentração total do soluto deve ser controlada para tornar a preparação isotónica.

O presente invento é ilustrado pelos exemplos que se seguem. Contudo, deve ser tomado em consideração que o invento não é limitado pelos detalhes específicos destes exemplos. Os espectros de ressonância magnética nuclear de prótons foram medidos a 270 MHz a não ser que indicado de um modo diferente, para soluções em perdeuterodimetil sulfóxido ( $\text{DMSO-d}_6$ ) e as posições de pico são expressas em partes por milhão (ppm) a



partir de tetrametilsilano. As formas dos picos são indicadas como se segue: s, singeleto; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; quint, quinteto; m, multipleto; br, largo.



EXEMPLOSExemplo 1      N-(Hidroxi)-N-(indan-1-il)ureia

1-Indanona (4,00 g, 30,3 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (5,26 g, 75,7 mmol) foram dissolvidos numa mistura de metanol (40 ml) e piridina (10 ml) e agitados durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura da reacção foi concentrada in vacuo e o residuo resultante foi diluido com HCl 1 N (100 ml) e extraida três vezes com cloreto de metileno. A camada orgânica foi seca sobre  $MgSO_4$  e concentrada in vacuo para proporcionar 4,13 g (rendimento 93%) da 1-indanona-oxima desejada sob a forma de agulhas brancas.

A oxima (4,08 g, 27,7 mmol) preparada no passo anterior, foi dissolvida em ácido acético (50 ml) e foi adicionado, em porções, cianoborohidreto de sódio (9,40 g, 63 mmol) durante 1 hora. Depois da reacção ficar completa, a mistura da reacção foi vertida cuidadosamente dentro de  $Na_2CO_3$  aquoso arrefecido por gelo de modo a ajustar o pH para 9. A mistura foi extraída com cloreto de metileno, seca sobre  $MgSO_4$  e concentrada in vacuo para proporcionar 3,6 g de 1-indano-hidroxilamina (rendimento 87%) sob a forma de um pó castanho.

A hidroxilamina (1,26 g, 8,4 mmol) preparada no passo anterior foi agitada durante 1 hora com isocianato de trimetilsililo (1,65 g, 16,8 mmol) em tetra-hidrofurano. A mistura da reacção foi concentrada in vacuo e o residuo recristalizou a partir de acetato de etilo para dar origem a 0,78 g (rendimento 48%) do produto sob a forma de um pó branco fino.

p.f. : 158,7 - 159,4°C

IV (KBr): 3445, 3190, 1667, 1654, 1573, 759, 741  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,34-7,21 (m, 4H), 5,92 (dd,  $J=5,8$  e  $8,1$  Hz, 1H), 5,3 (br., s, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H).

Exemplo 2 N-Hidroxi-N-(indan-1-il)acetamida

1-Indano-hidroxilamina (2,33 g, 15,6 mmol), preparada tal como no Exemplo 1, e trietilamina (3,48 g, 34,3 mmol) foram dissolvidas em cloreto de metileno (40 ml), arrefecidas até 0°C e adicionou-se cloreto de acetilo (2,33 ml, 32,8 mmol). A mistura foi agitada durante trinta minutos e vertida dentro de HCl 1 N. A camada orgânica foi separada, seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrada in vacuo para proporcionar 3,56 g (rendimento 98%) de N-acetoxi-N-(indan-1-il)acetamida.

A acetamida (3,56 g, 15,3 mmol) foi dissolvida numa mistura de metanol (20 ml) e água com amoníaco (10 ml) à temperatura ambiente. Após trinta minutos a mistura foi concentrada in vacuo e o residuo foi dividido entre água e cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrada in vacuo. O residuo resultante foi recristalizado a partir de benzeno para proporcionar 2,06 g (rendimento 70%) do produto sob a forma de um pó branco fino.

p.f.: 137,9 - 139,5°C

IV (KBr): 3090, 2925, 1615 (br.), 757  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,46 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 4H), 5,96 (br., t,  $J=8$  Hz, 1H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

Exemplo 3 N-hidroxi-N-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilidene)etil] acetamida

Azodicarboxilato de dietilo (3,94 g) em tolueno seco (10 ml) foi adicionado a uma solução agitada de 2-(2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilideno) etanol (2,41 g), N,O-diacetil-hidroxilamina (1,85 g) e trifenilfosfina (5,94 g) em tolueno seco (60 ml) a -78°C sob atmosfera de azoto. A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto durante 30 minutos. A mistura foi filtrada e o resíduo foi lavado cuidadosamente com acetato de etilo e hexano (1:1). O filtrado e produtos de lavagem combinados foram concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia sobre gel de sílica com eluição com hexano-acetato de etilo (3:1) de origem a N-acetoxi-N-[2-(2,3-di-hidro-1H-inden-1-ilideno)etil]acetamida (1,34 g). O diacetato foi dissolvido em metanol (10 ml), adicionou-se NH<sub>4</sub>OH concentrado, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e concentrada sob pressão reduzida. O óleo amarelo claro resultante foi extraído com acetato de etilo e lavado com solução salina. A solução foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada para dar origem a um óleo amarelo claro. A cromatografia sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (1:1) seguida por cristalização a partir de éter isopropílico proporcionou o composto desejado, um sólido branco (0,46 g).

p.f.: 96,0 -96,6°C

IV (KBr) v: 1650, 1610

RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 e 6,40 (br., s, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,16-7,31 (m, 3H), 6,08-6,18 (m, 1H), 4,40 (d, 2H, J=6,2 Hz), 3,00-3,09 (m, 2H), 2,78-2,87 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).

Exemplo 4 N-Hidroxi-N-[1-(1-benzil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil]ureia

A uma mistura de 1-benzil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-iletan-1-ol (2,82 g, 10,6 mmol), BocNH-OBoc (2,48 g, 11,1 mmol) e trifenilfosfina (3,62 g, 13,8 mmol) em tolueno (20 ml) adicionou-se azodicarboxilato de dietilo (2,40 g, 13,8 mmol) a -78°C sob atmosfera de azoto. A mistura foi agitada a de -78°C até à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi concentrada in vacuo para dar origem a um óleo castanho avermelhado (11,87 g). A cromatografia sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (15:1) para proporcionou N,O-dibutoxicarbonil-N-[1-(1-benzil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil]hidroxilamina (2,57 g, 53,8% de rendimento).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,17-7,35 (m, 5H), 6,91-7,05 (m, 2H), 6,43 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 5,24 (q,  $J=6,8$  Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,34 (t,  $J=5,5$  Hz, 2H), 2,79 (t,  $J=5,9$  Hz, 2H), 1,92-2,05 (m, 2H), 1,21-1,63 (m, 21H).

A uma solução de N,O-dibutoxicarbonil-N-[1-(1-benzil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil]hidroxilamina (2,57 g, 5,70 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) adicionou-se ácido trifluoroacético (9 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, concentrada in vacuo para proporcionar um óleo viscoso que foi extraído com acetato de etilo e lavado com água e solução salina. A solução foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrada para dar origem a um óleo amarelo (1,38 g). Sem purificação, o produto bruto foi dissolvido em tetra-hidrofurano (5 ml) e tratado com isocianato de trimetilsililo a 90% (1,1 ml, 7,33 mmol) durante 1 hora à temperatura ambiente. Adicionou-se água (1 ml) à mistura a qual foi então concentrada in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e o material insolúvel

foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado in vacuo e cristalizado a partir de éter isopropílico-acetato de etilo para dar origem a um sólido branco. A recristalização a partir de acetato de etilo-éter isopropílico (4:1) proporcionou o composto do título sob a forma de um sólido branco (0,223 g, rendimento 12%).

p.f.: 127,8 - 128,2°C (dec.)

IV (KBr): 3500, 3460, 1645

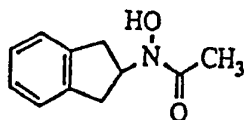
RMN (DMSO)  $\delta$ : 8,84 (s, 1H), 7,18-7,37 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,11 (q, J=7,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,20-3,56 (2H), 2,70 (t, J=6,2 Hz, 2H), 1,80-1,97 (m, 2H), 1,30 (d, J=7,0 Hz, 3H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>.

Por métodos análogos, foram preparados os compostos que se seguem.

Exemplo 5 N-Hidroxi-N-(indan-2-il)acetamida

---



---

p. f. : 138,8 - 140,2°C

---

IV:

(KBr): 2805, 1580 (br.), 736  $\text{cm}^{-1}$

---

RMN:

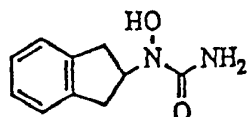
( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,45 (br. s, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 4H), 4,85 (br., 1H), 3,40 (br., 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 2,19 (s, 3H)

---

Exemplo 6

N-Hidroxi-N-(indan-2-il)ureia

---



---

p.f.: 153,4 - 154,5°C

---

IV:

(KBr): 3195, 1627, 740  $\text{cm}^{-1}$

---

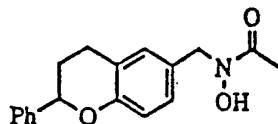
RMN:

(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9,13 (s, 1H), 7,18-7,08 (m, 4H), 6,37 (br.s, 2H), 5,01 (quint., J=8Hz, 1H), 3,05-2,85 (m, 4H)

---

Exemplo 7

N-Hidroxi-N-(2-fenil-3,4-dihidro-2H-benzopiran-6-il)metilacetamida



p. f. : 119,5 - 121,0°C

IV:

(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

3430

1611

1584

1490

RMN:

(270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  7,26-7,45 (m, 5H)

7,02 (br s, 2H)

6,90 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ )

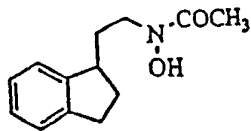


5,06 (dd, 1H, J= 3, 10Hz)  
4,73 (s, 2H)  
2,93-3,06 (m, 1H)  
2,74-2,86 (m, 1H)  
2,03-2,30 (m, 2H)  
2,20 (s, 3H)

---

Exemplo 8

N-Hidroxi-N-[2-(indan-1-il)etil]acetamida



p.f.: óleo

IV: (película,  $\text{cm}^{-1}$ ) nu 3160, 1610

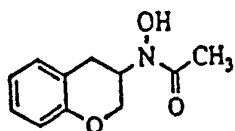
RMN:

(270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30-8,55 (br s, 1H), 7,10-7,28 (m, 4H),  
 3,73 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz), 3,13-3,27 (m, 1H), 2,79-3,03 (m, 2H),  
 2,25-2,40 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,90-1,63 (m, 2H)

Exemplo 9

N-hidroxi-N-(3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano-3-il)acetamida

---



p.f.: 163,6 - 163,9

---

IV:

(KBr): 2840, 1616, 1538, 751  $\text{cm}^{-1}$

---

RMN:

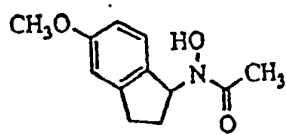
(270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,78 (s, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,86 (dt, J = 1 e 8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,68 (br. s, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,92 (t, J = 10 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 11 e 16 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 4 e 16 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H)

---

Exemplo 10

N-Hidroxi-N-(5-metoxiindan-1-il)acetamida

---



---

p.f.: 153,5 - 154,3°C

---

IV:

(KBr): 3300, 1604, 1589, 1577 cm<sup>-1</sup>

---

RMN:

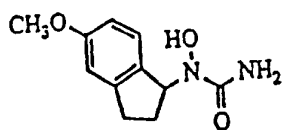
(270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,39 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2 e 8 Hz, 1H), 5,89 (br, s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,0 - 2,89 (m, 1H), 2,79 - 2,73 (m, 1H), 2,24 - 2,0 (m, 2H), 2,0 (s, 3H)

---

Exemplo 11

N-Hidroxi-N-(5-metoxiindan-1-il)ureia

---



---

p.f.: 159,3 - 159,7

---

IV:

(KBr): 3460, 3200, 1654, 1570  $\text{cm}^{-1}$

---

RMN:

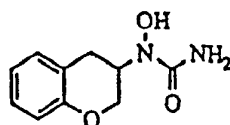
270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,89 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2 e 8 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,59 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,9-2,86 (m, 1H), 2,74 - 2,71 (m, 1H), 2,2 - 2,0 (m, 2H)

---

Exemplo 12

N-Hidroxi-N-(3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano-3-il)ureia

---



---

p. f.: 167,9 - 168,5°C

---

IV:

(KBr): 3430, 3145, 1668  $\text{cm}^{-1}$

---

RMN:

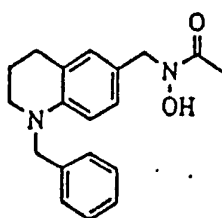
(270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,30 (s, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,84 (dt, J = 1 e 8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,87 (t, J = 10 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 11 e 16 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 4 e 16 Hz, 1H)

---

Exemplo 13

N-(1-Benzil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)metil-N-  
-hidroxiacetamida

---



---

p.f.: 166-167°C (dec)

---

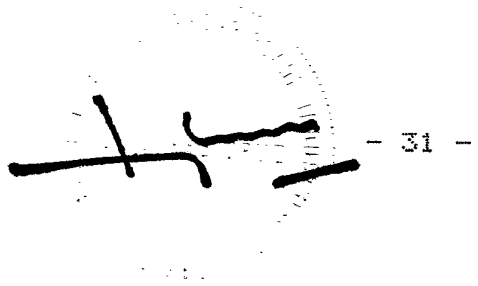
IV: (KBr.  $\text{cm}^{-1}$ )

3125
2920
2850
1604
1510

---

RMN: (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$	8,30 (br s, 1H)
	7,23-7,35 (m, 5H)
	6,91 (br s, 2H)
	6,46 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$ )
	4,64 (s, 2H)
	4,47 (s, 2H)
	3,37 (t, 2H, $J = 6\text{Hz}$ )



2,81 (t, 2H, J= 6Hz)  
2,17 (s, 3H)  
2,01 (quin, 2H, J= 6Hz)

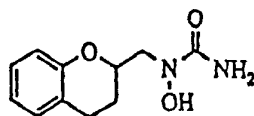
---



Exemplo 14

N-Hidroxi-N-(3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano-2-il)metil-  
ureia

---



p. f.: 124,4 - 125,4°C

---

IV:

(KBr): 3465, 3200, 1663, 1631, 1583, 752 cm<sup>-1</sup>

---

RMN:

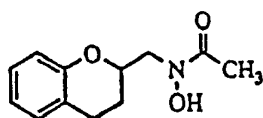
(270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,47 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 1 e 8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,34 (br. s, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 6 e 14 Hz, 1H).

---

Exemplo 15

N-Hidroxi-N-(3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-2-il)metilacetamida

---



---

p.f.: 120,5 - 120,8°C

---

IV:

(KBr): 3150, 2845, 1618, 1600, 1584, 749 cm<sup>-1</sup>

---

RMN:

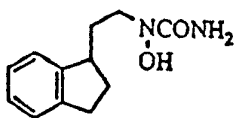
(270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,45 (br. s, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,88 - 6,75 (m, 2H), 4,42 - 1,5 (m, 1H), 4,0 - 3,75 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15 - 1,95 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H)

---

Exemplo 16

N-Hidroxi-N-(2-indan-1-iletil)ureia

---



---

p. f. : 89,0 - 89,9°C

---

IV:

(KBr) nu 3480, 1635.

---

RMN:

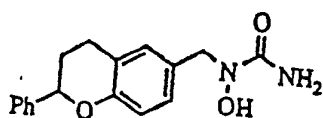
(270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12-7,25 (m, 4H), 5,26 (br s, 2H), 3,55-3,76 (m, 2H), 3,07-3,21 (m, 1H), 2,76-2,97 (m, 2H), 2,14-2,38 (m, 2H), 1,63-1,79 (m, 3H).

---

Exemplo 17

N-Hidroxi-N-(2-fenil-3,4-di-hidro-2H-benzopiran-6-il)metilureia

---



---

p.f.: 163,8-164,5°C

---

E.A.:

Calc.:	C	68,44 %	H.	6,08%	N	9,39 %
Enc.:	C	68,68 %	H.	6,21%	N	9,10 %

---

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

3525  
3415  
1647  
1490

---

RMN: (270 MHz), DMSO- $d_6$ )

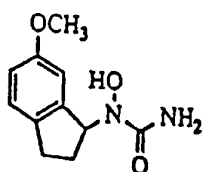
$\delta$  9,25 (s, 1H)  
7,31-7,46 (m, 5H)

Handwritten signature or initials.

- 7,02 (br s, 2H)
  - 6,76 (d, 1H, J= 6Hz)
  - 6,29 (br s, 2H)
  - 5,10 (dd, 1H, J=2, 10Hz)
  - 4,41 (s, 2H)
  - 2,88-3,03 (m, 1H)
  - 2,63-2,76 (m, 1H)
  - 2,11-2,22 (m, 1H)
  - 1,91-2,07 (m, 1H)
-

Exemplo 18

N-Hidroxi-N-(6-metoxi-indan-1-il)ureia



p. f.: 160,0 - 160,4°C

IV:

(KBr): 3465, 3190, 1653, 1572, 1489, 1451  $\text{cm}^{-1}$

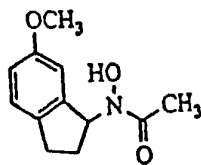
RMN:

(270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,95 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 2 e 8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,62 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,9 - 2,78 (m, 1H), 2,7 - 2,6 (m, 1H), 2,2 - 2,0 (m, 2H).

Exemplo 19

N-Hidroxi-N-(6-metoxi-indan-1-il)acetamida

---



---

p.f.: 153,2 - 154,2°C

---

IV:

(KBr): 2850, 1610, 1586  $\text{cm}^{-1}$

---

RMN:

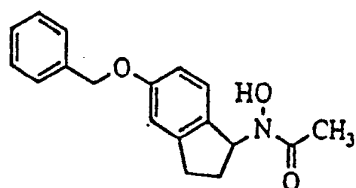
(270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,45 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2 e 8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,90 (t, 7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,25 - 2,0 (m, 2H), 2,06 (s, 3H)

---

Exemplo 20

N-Hidroxi-N-(5-benziloxi-indan-1-il)acetamida

---



---

p.f.: 143,5 - 144,0°C

---

IV:

(KBr): 3200, 1603 cm<sup>-1</sup>

---

RMN:

(270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,40 (s, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 2 e 8 Hz, 1H), 5,89 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 1H), 2,82 - 2,66 (m, 1H), 2,25 - 2,0 (m, 2H), 2,04 (s, 3H)

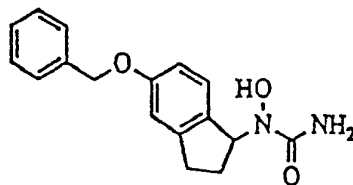
---



Exemplo 21

N-Hidroxi-N-(5-benziloxi-indan-1-il)ureia

---



---

p. f.: 165,0 - 166,5°C

---

IV:

(KBr): 3455, 3260, 1651, 1617, 1573, 1419, 734 cm<sup>-1</sup>

---

RMN:

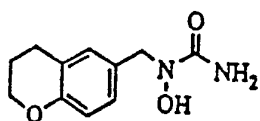
(270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,90 (s, 1H), 7,45 - 7,3 (m, 5H), 7,06 (d, J = 8Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 2 e 8Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,59 (t, J = 7Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,96 - 2,8 (m, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 2,22 - 2,04 (m, 2H)

---

Exemplo 22

N-(3,4-Di-hidro-2H-benzopiran-6-il)metil-N-hidroxiureia

---



---

p.f.: 140 - 142°C

---

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

3440

1639

1497

---

RMN: (270 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  9,22 (s, 1H)  
6,94 - 6,97 (m, 2H)  
6,65 (d, 1H, J = 9Hz)  
6,27 (br s, 2H)  
4,37 (s, 2H)  
4,09 (t, 2H, J = 5Hz)  
2,70 (t, 2H, J = 6Hz)

Handwritten scribbles and markings, possibly initials or a signature.

1,86 - 1,94 (m, 2H)

---

1

2

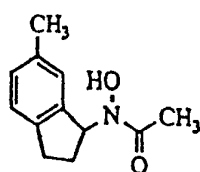
3

4

Exemplo 23

N-Hidroxi-N-(6-metilindan-1-il)acetamida

---



---

p. f.: 159,2 - 160,4°C

---

IV:

(KBr); 2850, 1600, 1430  $\text{cm}^{-1}$

---

RMN:

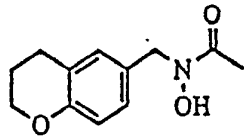
(270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,44 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = ( Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,93 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,8 - 2,65 (m, 1H).

---

Exemplo 24

N-(3,4-Di-hidro-2H-benzopiran-6-il)metil-N-hidroxiacetamida

---




---

p.f.: 115 - 118°C

---

IV: (KBr, cm <sup>-1</sup> )	3435	1499
	2935	1251
	1619	
	1599	

---

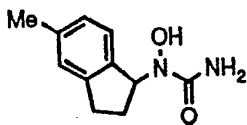
RMN: (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ 8,34 (br s, 1H)
  - 6,94 - 7,06 (m, 2H)
  - 6,78 (d, 1H, J = 8Hz)
  - 4,70 (s, 2H)
  - 4,18 (t, 2H, J = 5Hz)
  - 2,78 (t, 2H, J = 6Hz)
  - 2,18 (s, 3H)
  - 1,94 - 2,06 (m, 2H)
-

Exemplo 25

N-Hidroxi-N-(5-metilindan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 172,9 - 174,6°C

IV: nu (KBr): 3460, 1660, 1570, 1460 cm<sup>-1</sup>.

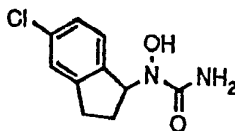
RMN:  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>):

8,89 (s, 1H), 7,08 - 6,93 (m, 3H), 6,36 (s, 2H), 5,62 (t, J = 7,7Hz, 1H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,23-1,98 (m, 2H)

Exemplo 26

N-Hidroxi-N-(5-cloroindan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 169,4 - 170,8°C

IV: nu (KBr): 3480, 1655, 1530  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ):

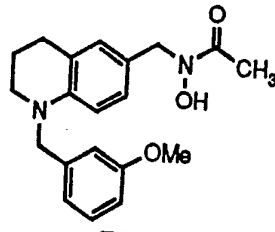
9,01 (s, 1H), 7,28-7,11 (m, 3H), 6,43 (s, 2H), 5,63 (t, J=7,5Hz, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,82-2,59 (m, 1H), 2,28-2,04 (m, 2H).



Exemplo 27

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metilacetamida

ESTRUTURA:



p. f.: 96,3 - 96,5°C/dec.

IV: (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1610, 1600

RMN (DMSO)d:

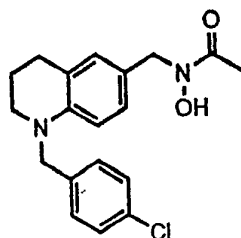
9,70 (s, 1H), 7,19-7,27 (m, 1H), 6,75-6,84 (m, 5H), 6,38 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,25-3,53\* (2H), 2,66-2,75 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,84-1,97 (m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 28

N-(1-(4-Clorobenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)-  
-metil-N-hidroxiacetamida

ESTRUTURA:



p. f.: 163-166°C (dec)

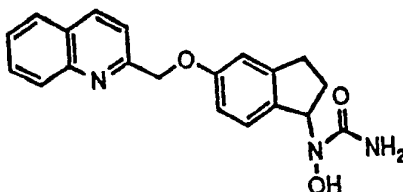
IV (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3145, 2940, 2875, 1612, 1602, 1509  $\text{cm}^{-1}$

RMN( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,31 (br s, 1H), 7,26 (d, 2H,  $J=1,5\text{Hz}$ ), 7,19 (d, 2H,  $J=1,5\text{Hz}$ ), 6,91 (br s, 2H), 6,40 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 4,64 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,35 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 2,80 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 2,17 (s, 3H), 2,03 (quin, 2H,  $J=6\text{Hz}$ )

Exemplo 29

N-Hidroxi-N-(5-(2-quinolilmetoxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 182,8-184,1°C

IV (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3480, 3200, 1650, 1570, 1490, 1430, 1330, 1280, 1140, 920

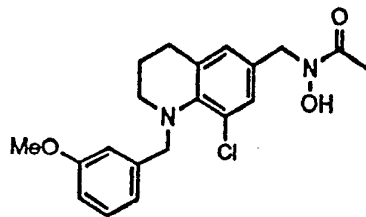
RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :

8,92 (s, 1H), 8,40 (d, J= 8,43Hz, 1H), 8,00 (t, J= 8,43Hz, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,07 (d, J= 8,43Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,35 (s, 2H), 5,59 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,13 (m, 2H)

Exemplo 30

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxibenzil)-8-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroqui-  
nolin-6-il)metilacetamida

ESTRUTURA:



p.f.: amorfo

IV (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2930, 1610, 1475, 1255  $\text{cm}^{-1}$

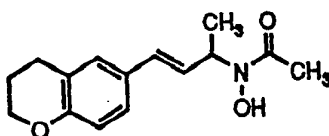
RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

9,90 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H,  $J=8,1, 7,7\text{Hz}$ ), 7,08-7,13 (m, 3H),  
6,95 (d, 1H,  $J=1,8\text{Hz}$ ), 6,85 (dd, 1H,  $J=8,1, 1,8\text{Hz}$ ), 4,75 (s, 2H),  
4,12 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,74-2,79 (m, 2H),  
2,03 (s, 3H), 1,73-1,79 (br, 2H).

Exemplo 31

N-Hidroxi-N-[4-((3,4-di-hidro-2H-benzopiran)6-il)3-buten-2-il]-acetamida

ESTRUTURA:



p.f.: 90-93°C

IV: nu (Nujol): 1610, 1590, 1490, 1240, 1170, 1060, 1005, 970, 820  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ ):

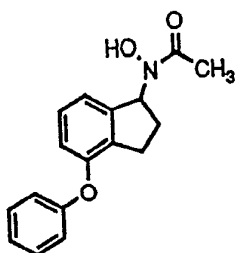
8,95 (s, 1H), 7,10 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (d, J= 8,4Hz, 1H), 6,42 (d, J= 15,7Hz, 1H), 6,12 (d d, J= 6,6, 15,7Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,16 (t, J= 5,1Hz, 2H), 2,75 (t, J= 6,2Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,37 (br d, 3H)

~~Handwritten scribbles~~

Exemplo 32

N-Hidroxi-N-(4-fenoxi-indan-1-il)acetamida

ESTRUTURA:



p.f.: 141,4 - 143,1°C

IV: nu (KBr): 2850, 1585, 1465, 1245, 770 cm<sup>-1</sup>

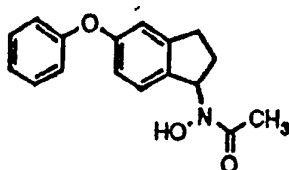
RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

9,51 (s, 1H), 7,36 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8 Hz, 1H),  
7,10 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8 Hz, 3H), 6,79 (d, J = 8  
Hz, 1H), 6,01 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,9 - 2,76 (m, 1H), 2,68 - 2,56  
(m, 1H), 2,3 - 2,0 (m, 2H), 2,07 (s, 3H)

Exemplo 33

N-Hidroxi-N-(5-fenoxi-indan-1-il)acetamida

ESTRUTURA:



p.f.: 111,0 - 111,5°C

IV nu (KBr): 3450, 3150, 2700, 1605, 1590, 1485, 1250, 780, 695  
cm<sup>-1</sup>

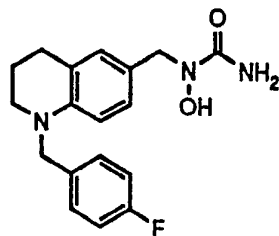
RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

9,48 (s, 1H), 7,38 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8 Hz, 2H),  
6,98 (dd, J = 8, 2 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8 Hz,  
1H), 5,94 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,0 - 2,9 (m, 1H), 2,85 - 2,7 (m,  
1H), 2,3 - 2,05 (m, 2H), 2,05 (s, 3H)

Exemplo 34

N-Hidroxi-N-(1-(4-fluorobenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)-metilureia

ESTRUTURA:



·1/4H<sub>2</sub>O

p.f.: 141,4 - 141,6°C

IV: nu (KBr): 3500, 1645

RMN: δ(DMSO):

9,14 (s, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,07-7,18 (m, 2H), 6,77-6,85 (m, 2H), 6,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,23-3,37 (2H), 2,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H)

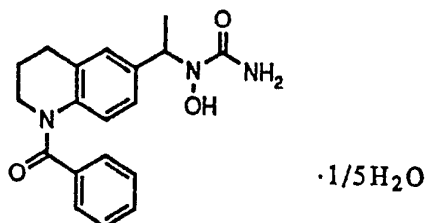
\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>



Exemplo 35

N-Hidroxi-N-(1-(1-benzil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil)ureia

-----  
ESTRUTURA:



-----  
p.f.: 180,7 - 181,0°C/dec

-----  
IV: nu (KBr): 3450, 1670, 1610

-----  
RMN: δ (DMSO):

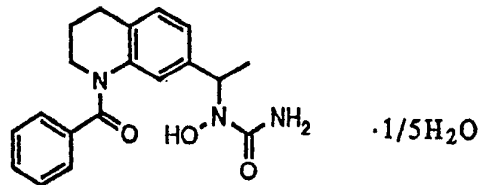
9,01 (s, 1H), 7,32-7,43 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,84-6,90 (m, 1H),  
6,75-6,81 (m, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,20 (q, J= 7,0 Hz, 1H), 3,71  
(t, J= 6,2 Hz, 2H), 2,79 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 1,86-1,99 (m, 2H),  
1,34 (d, J= 7,0 Hz, 3H)

-----

Exemplo 36

N-Hidroxi-N-(1-(1-benzoil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-7-il)etil)ureia

-----  
ESTRUTURA:



p. f.: 161,4 - 161,7°C/dec

IV: nu (KBr): 3500, 1652, 1610

-----  
RMN:  $\delta$ (DMSO):

8,85 (s, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H), 7,08 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J= 7,7 Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,94 (q, J= 7,0 Hz, 1H), 3,64-3,86 (m, 2H), 2,78 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 1,88-2,01 (m, 2H), 0,91 (d, J= 7,0 Hz, 3H)

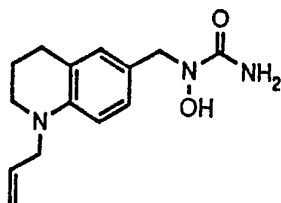
-----

Exemplo 37

N-Hidroxi-N-(1-aliil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-  
-6-il)metilureia

---

ESTRUTURA:



p.f.: 114,3 - 114,6°C/dec

---

IV: nu (KBr): 3440, 1665, 1640, 1610

---

RMN:  $\delta$ (DMSO):

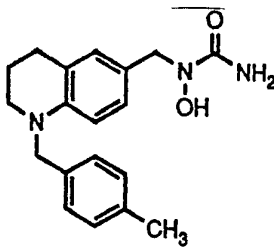
9,14 (s, 1H), 6,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,45 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,73-5,89 (m, 1H), 5,05-5,19 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,21 (t, J= 5,7 Hz, 2H), 2,66 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H)

---

Exemplo 38

N-Hidroxi-N-(1-(4-metilbenzil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 156,6 - 156,8°C/dec.

IV: nu (KBr): 3520, 3400, 1650, 1615

RMN:  $\delta$ (DMSO):

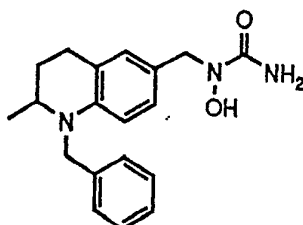
9,13 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 6,82 (s, 1H), 6,78 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,38 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,25-3,41\*(2H), 2,70 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H)

\* Este pico foi oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 39

N-Hidroxi-N-(1-benzil-1,2,3,4-tetra-hidroquinaldin-  
-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 141,8 - 142,1°C/dec.

IV: nu (KBr): 3420, 1673, 1640, 1615

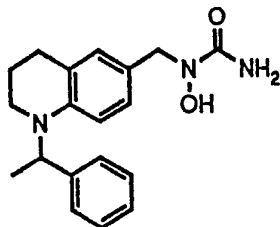
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,13 (s, 1H), 7,17-7,36 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,76 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,47 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,50-3,65 (m, 1H), 2,58-2,90 (m, 2H), 1,71-2,00 (m, 2H), 1,11 (d, J= 6,6 Hz, 3H)

Exemplo 40

N-Hidroxi-N-((1-(1-feniletil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)metil)ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 125,0 - 125,3°C/dec.

IV: nu (KBr): 3520, 3400, 1650, 1615

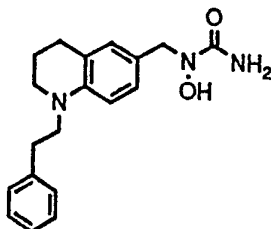
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,14 (s, 1H), 7,18-7,38 (m, 5H), 6,79-6,87 (m, 2H), 6,59 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,08 (q, J= 7,0 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,94-3,25 (m, 2H), 2,61-2,71 (m, 2H), 1,65-1,92 (m, 2H), 1,50 (d, J= 7,0 Hz, 3H)

Exemplo 41

N-Hidroxi-N-(1-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 132,4 - 132,8°C/dec.

IV: nu (KBr): 3480, 1641

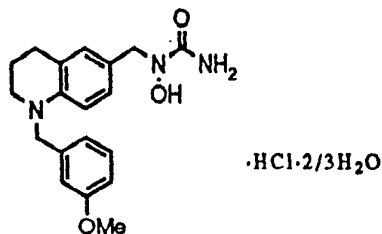
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,26 (s, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 6,91 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,56 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,14 (t, J= 5,3 Hz, 2H), 2,69-2,80 (m, 2H), 2,60 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,66-1,83 (m, 2H).

Exemplo 42

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)metilureia HCl  $2/3H_2O$

ESTRUTURA:



p. f.: 97,4 - 100,2°C/dec.

IV: nu (KBR): 1650

RMN:  $\delta$ (DMSO):

7,24 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 6,77-6,90 (m, 5H), 6,43-6,53 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (t, J= 5,5 Hz, 2H), 2,72 (t, J= 5,9 Hz, 2H), 1,65-1,99 (m, 2H) ppm

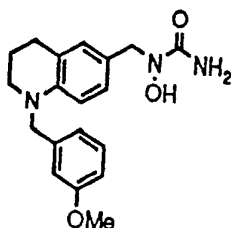
\* Este pico ficou oculto por  $H_2O$  em DMSO- $d_6$



Exemplo 43

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 120,7 - 121,0°C/dec.

IV: nu (KBr): 3500, 1640

RMN:  $\delta$ (DMSO):

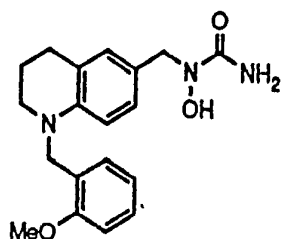
9,13 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 6,72-6,83 (m, 5H), 6,34 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,17-3,46\*(2H), 2,68 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 44

N-Hidroxi-N-(1-(2-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f. : 104,2 - 104,8°C/dec.

IV: nu (KBR): 3420, 1670

RMN:  $\delta$ (DMSO):

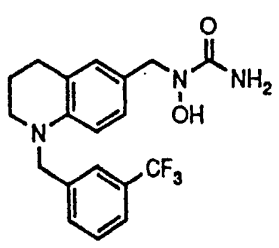
9,14 (s, 1H), 7,22 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J= 7,7 Hz, 2H),  
6,82-6,89 (m, 2H), 6,77 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,15-6,24 (m, 3H),  
4,37 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,25-3,45\*(2H), 2,73  
(t, J= 6,0 Hz, 2H), 1,86-1,98 (m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 45

N-Hidroxi-N-(1-(3-trifluorometilbenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 133,7 - 133,8°C/dec.

IV: nu (KBr): 3500, 1618

RMN:  $\delta$  (DMSO):

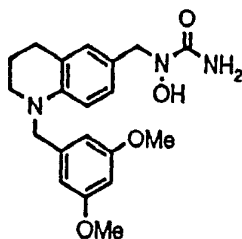
9,16 (s, 1H), 7,50-7,63 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,27-3,46\*(2H), 2,73 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,86-1,99 (m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 46

N-Hidroxi-N-(1-(3,5-dimetoxibenzil)-1,2,3,4-tetra-  
hidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 152,5 - 153,0°C/dec.

IV: nu (KBR): 3500, 1652

RMN:  $\delta$ (DMSO):

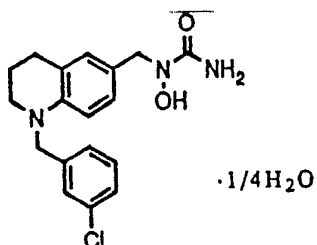
7,16 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,80 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,33-6,41 (m, 4H), 6,20 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,28-3,51(2H), 2,71 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 1.83-1,96 (m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 47

N-Hidroxi-N-(1-(3-clorobenzil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 119,7-121,6°C/dec.

IV: nu (KBr): 3480, 1638

RMN:  $\delta$  (DMSO):

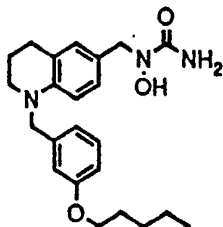
9,15 (s, 1H), 7,35 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,20 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,26-3,45\*(2H), 2,72 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>.

Exemplo 48

N-Hidroxi-N-(1-(3-pentiloxibenzil)-1,2,3,4-tetra-  
hidroquinolin-6-il)metilureia

-----  
ESTRUTURA:



-----  
p. f. :                    130,7 - 131,8°C/dec.

-----  
IV: nu (KBr):            3500, 1640

-----  
RMN:  $\delta$  (DMSO):

9,14 (s, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 6,74-6,85 (m, 5H), 6,37 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,91 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,26-3,50(2H), 2,71 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,26-1,44 (m, 4H), 0,88 (t, J= 7,3 Hz, 3H)

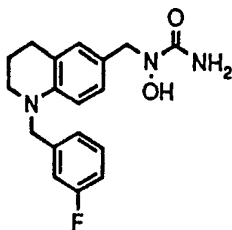
\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

-----

Exemplo 49

N-Hidroxi-N-(1-(3-fluorobenzil)-1,2,3,4-tetrahydroqui-  
nolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 123,5 - 123,9°C/dec.

IV: nu (KBr): 3420, 1662, 1615

-RMN:  $\delta$ (DMSO):

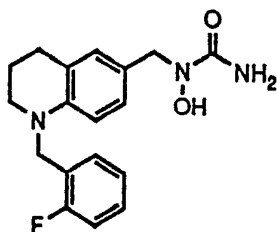
9,15 (s, 1H), 7,32-7,42 (m, 1H), 6,99-7,12 (m, 3H), 6,84 (s, 1H),  
6,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H),  
4,47 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,24-3,53\*(2H), 2,72 (t, J= 6,2 Hz,  
2H), 1,86-1,98 (m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 50

N-Hidroxi-N-(1-(2-fluorobenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f. : 134,7 - 134,9°C/dec.

IV: nu (KBr): 3500, 3400, 1650, 1615

RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,14 (s, 1H), 7,08-7,35 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,28-3,38 (m, 2H), 2,72 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,86-1,97 (m, 2H)

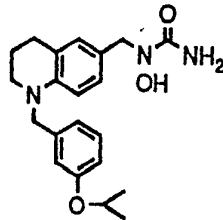


*[Handwritten signature]*

Exemplo 51

N-Hidroxi-N-[1-(3-(2-propoxi)benzil)-1,2,3,4-tetra-  
-hidroquinolin-6-il]metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 134,4 - 134,5°C/dec.

IV: nu (KBr): 3500, 1640

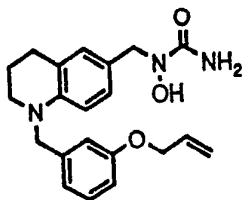
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,13 (s, 1H), 7,19 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 6,72-6,85 (m, 5H), 6,38 (d, J= 8,1Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,49-4,61 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,26-3,36 (m, 2H), 2,71 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H), 1,23 (d, J= 6,2 Hz, 6H)

Exemplo 52

N-Hidroxi-N-(1-(3-allyloxybenzil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 120,8 - 121,5°C/dec.

IV: nu (KBr): 3490, 1630

RMN:  $\delta$ (DMSO):

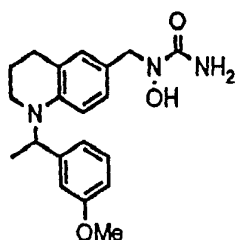
9,13 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 5H), 6,37 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 6,01 (ddt, J= 17,2 Hz, 10,2 Hz, 5,1 Hz, 1H), 5,36 (dt, J= 17,2 Hz, 1,8 Hz, 1H), 5,23 (dt, J= 10,2 Hz, 1,8 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,52 (ddd, J= 5,1 Hz, 1,5 Hz, 1,5 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,24-3,41\*(2H), 2,71 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 1,85-1,97 (m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 53

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxifeniletíl)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 126,0 - 126,7°C/dec.

IV: nu (KBr): 3500, 3450, 3200, 1670, 1640, 1615

RMN:  $\delta$ (DMSO):

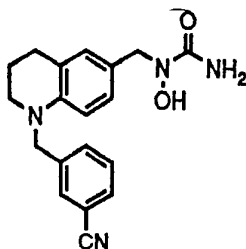
9,13 (s, 1H), 7,25 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 6,77-6,91 (m, 5H), 6,57 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 5,03 (q, J= 6,5 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,25-3,44\*(2H), 2,67-2,71 (m, 2H), 1,68-1,91 (m, 2H), 1,48 (d, J= 6,5 Hz, 3H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 54

N-Hidroxi-N-(1-(3-cianobenzil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 140,2 - 141,6°C/dec.

IV: nu (KBr): 3430, 3340, 2220, 1640

RMN:  $\delta$ (DMSO):

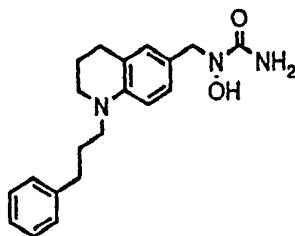
9,14 (s, 1H), 7,71 (ddd, J= 7,7 Hz, 1,4 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (ddd, J= 7,7 Hz, 1,4 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 6,84 (D, J= 2,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J= 8,1 Hz, 1H), 6,33 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,24-3,43\*(2H), 2,66-2,78 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 55

N-Hidroxi-N-(1-(3-fenilpropil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinoli-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 113,1 - 113,8°C/dec.

IV: nu (KBr): 3500, 1635

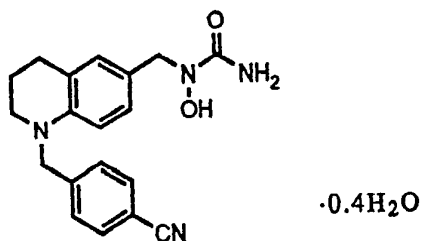
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,13 (s, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 6,83 (dd, J= 8,2 Hz, 1,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 6,39 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,15-3,28 (m, 4H), 2,56-2,69 (m, 4H), 1,71-1,90 (m, 4H)

Exemplo 56

N-Hidroxi-N-(1-(4-cianobenzil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 141,7 - 143,2°C/dec.

IV: nu (KBr): 3500, 2220, 1640

RMN:  $\delta$ (DMSO):

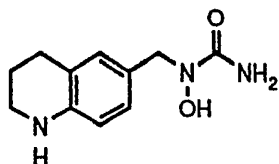
9,16 (s, 1H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J= 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,25-3,56\*(2H), 2,72 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 1,87-1,99 (m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 57

N-Hidroxi-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-  
metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 121,0 - 121,6°C/dec.

IV: nu (KBr): 3490, 3390, 1640

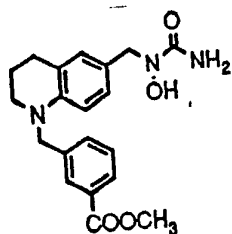
RMN:  $\delta$  (DMSO):

9,11 (s, 1H), 6,73-6,79 (m, 2H), 6,34 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,09-3,18 (m, 2H), 2,62 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H)

Exemplo 36

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxicarbonilbenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 146,5 - 147,3°C/dec.

IV: nu (KBr): 3490, 3390, 1720, 1710, 1650, 1630

RMN:  $\delta$  (DMSO):

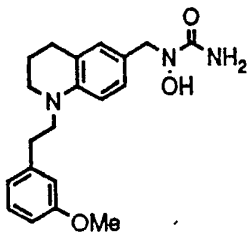
9,14 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H),  
7,47 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J= 1,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J=  
8,1 Hz, 1,1 Hz, 1H), 6,36 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,53  
(s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,26-3,40 (m, 2H), 2,68-2,78  
(m, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H)



Exemplo 59

N-Hidroxi-N-[1-((2-(3-metoxifenil)etil)-1,2,3,4-  
-tetra-hidroquinolin-6-il]metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 108,0 - 108,7°C/dec.

IV: nu (KBr): 3420, 3330, 1675, 1640, 1615

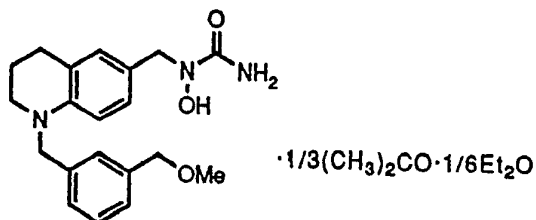
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,15 (s, 1H), 7,21 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J= 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,80-6,86 (m, 3H), 6,77 (dd, J= 8,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,37-3,48 (m, 2H), 3,14-3,22 (m, 2H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,63 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,75-1,86 (m, 2H)

Exemplo 60

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoximetilbenzil)-1,2,3,4-  
-tetra-hidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 94,9 - 95,2°C/dec.

IV: nu (KBr): 3420, 1645

RMN:  $\delta$ (DMSO):

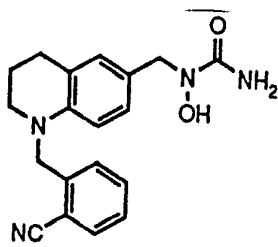
9,13 (s, 1H), 7,29 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,12-7,22 (m, 3H), 6,83 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 6,79 (dd, J= 8,4 Hz, 1,9 Hz, 1H), 6,38 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,28-3,39\*(2H), 3,27 (s, 3H), 2,71 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 1,85-1,96 (m, 2H)

\*Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 61

N-Hidroxi-N-(1-(2-cianobenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)-  
-metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 140,3 - 140,6°C/dec.

IV: nu (KBr): 3400, 1675, 1640, 1615

RMN:  $\delta$ (DMSO):

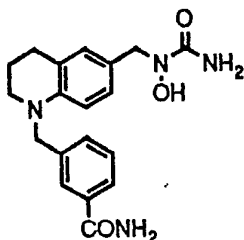
9,15 (s, 1H), 7,86 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,64 (td, J= 7,7 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,29 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,24-3,43\*(2H), 2,74 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 1,87-2,00 (m, 2H)

\* este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 62

N-Hidroxi-N-(1-(3-carbamoilbenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 117,6 - 120,0°C/dec.

IV: nu (KBr): 3490, 3330, 3180, 1670, 1620

RMN:  $\delta$ (DMSO):

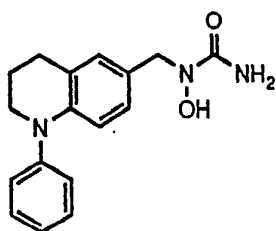
9,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68-7,80 (m, 2H), 7,30-7,43 (m, 3H),  
6,84 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,79 (dd, J= 8,4 Hz, 2,2 Hz, 1H), 6,37  
(d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,29 (s, 2H),  
3,26-3,44\*(2H), 2,72 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H)

\*Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 63

N-(1-Fenil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)-metil-N-hidroxiureia

ESTRUTURA:



p. f. : 89 - 90°C

IV: nu (KBr): 3440, 1646, 1595, 1566, 1498, 1490 cm<sup>-1</sup>

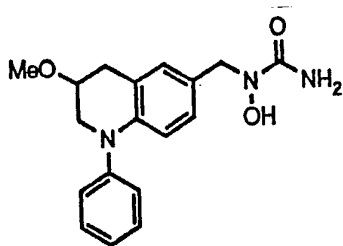
RMN:  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>):

7,06-7,38 (m, 5H), 7,04 (br s, 1H), 6,91 (dd, 1H, J= 8, 2Hz), 6,69 (d, 1H, J= 8Hz), 5,92 (br s, 1H), 5,20 (br s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,61 (t, 2H, J= 6Hz), 2,84 (t, 2H, J= 6Hz), 2,04 (quin, 2H, J= 6Hz)

Exemplo 64

N-Hidroxi-N-(3-metoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)-  
-metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 132,1-132,5°C/dec.

IV: nu (KBr): 3480, 1652

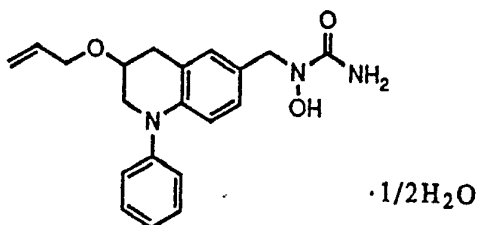
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,22 (s, 1H), 7,35 (t, J= 7 Hz, 2H), 7,20 (d, J= 8 Hz, 2H), 7,06  
(t, J= 7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,60 (d,  
J= 8 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,70  
(dd, J= 9 Hz, 1H), 3,51 (dd, J= 13 Hz, 6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H),  
3,04 (dd, J= 16 Hz, 4 Hz, 1H), 2,75 (dd, J= 16 Hz, 6 Hz, 1H)

Exemplo 65

N-Hidroxi-N-(3-aliíoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)-  
-metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: (sólido amorfo)

IV: nu (KBr): 3500, 1650

RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,23 (s, 1H), 7,34 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J= 7,3 Hz, 2H),  
7,06 (t, J= 7,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, J= 8,4 Hz, 1H),  
6,61 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,84 (ddt, J= 15,4 Hz,  
10,3 Hz, 5,1 Hz, 1H), 5,19 (dtt, J= 15,4 Hz, 1,5 Hz, 1H), 5,08  
(d, J= 10,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,87-4,07 (m, 3H), 3,71 (dd,  
J= 13 Hz, 4 Hz, 1H), 3,52 (dd, J= 13 Hz, 6 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=  
15 Hz, 4 Hz, 1H), 2,76 (dd, J= 15 Hz, 6 Hz, 1H)

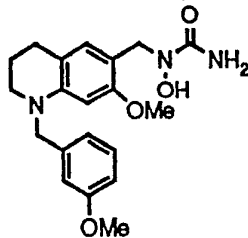
---



Exemplo 66

N-Hidroxi-N-(7-metoxi-1-(3-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 124,2 - 126,8°C/dec.

IV: nu (KBr): 3500, 1640, 1620

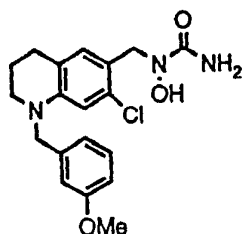
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,11 (s, 1H), 7,24 (t, J= 8,6 Hz, 1H), 6,74-6,89 (m, 4H), 6,20 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,27-3,35 (m, 2H), 2,62 (t, J= 2,6 Hz, 2H), 1,82-1,94 (m, 2H)

Exemplo 67

N-Hidroxi-N-(7-cloro-1-(3-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetrahydroquino-  
lin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 157,0 - 158,1°C/dec.

IV: nu (KBr): 3500, 1650, 1610

RMN:  $\delta$ (DMSO):

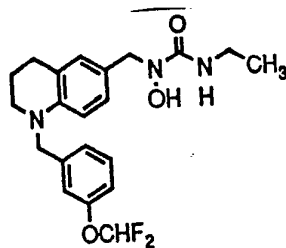
9,27 (s, 1H), 7,25 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,76-6,84  
(m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,44 (s, 2H),  
3,72 (s, 3H), 3,25-3,41\*(2H), 2,69 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 1,84-1,96  
(m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 68

N-Hidroxi-N-(1-(3-difluorometoxibenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquino-  
lin-6-il)metil-N'-etilureia

-----  
ESTRUTURA:



-----  
p.f.:                    113,9 - 114,2°C/dec.

-----  
IV: nu (KBr):            3450, 1635

-----  
RMN: δ(DMSO):

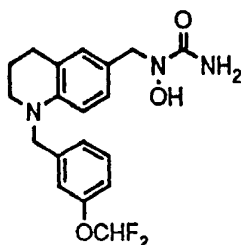
9,05 (s, 1H), 7,37 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J= 74,2 Hz, 1H),  
7,11 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 6,76-6,85 (m, 3H),  
6,36 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,27-  
-3,39\*(2H), 3,06 (quint, J= 6,3 Hz, 2H), 2,67-2,77 (m, 2H),  
1,86-1,97 (m, 2H), 0,99 (t, J= 7,1 Hz, 3H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 69

N-Hidroxi-N-(1-(3-difluorometoxibenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 115,3 - 115,6°C/dec.

IV: nu (KBr): 3410, 3330, 1675, 1640, 1620

RMN: d(DMSO):

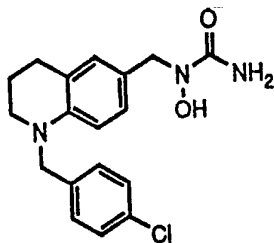
9,14 (s, 1H), 7,37 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J= 74,2 Hz, 1H),  
7,11 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 6,84 (d, J= 2,2 Hz,  
1H), 6,80 (dd, J= 8,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,21 (s,  
2H), 4,47 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,28-3,39\*(2H), 2,71 (t, J= 6,0  
Hz, 2H), 1,85-1,98 (m, 2H)

\* Este pico ficou oculto por H<sub>2</sub>O em DMSO-d<sub>6</sub>

Exemplo 70

N-(1-(4-Clorobenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)metil-N-hidroxiureia

ESTRUTURA:



p. f.: 145 - 146°C(dec)

IV ( )  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1644, 1552, 1508  $\text{cm}^{-1}$

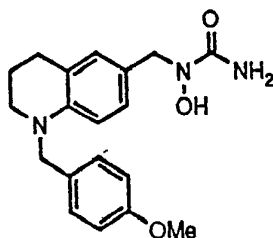
RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

7,28 (d, 2H, J= 1,5 Hz), 7,18 (d, 2H, J= 1,5 Hz), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,40 (d, 1H, J= 8 Hz), 5,53 (br s, 1H), 5,17 (br s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,35 (t, 2H, J= 6 Hz), 2,80 (t, 2H, J= 6 Hz), 2,03 (quin, 2H, J= 6 Hz)

Exemplo 71

N-(1-(4-Metoxibenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)metil-N-hidroxiureia

ESTRUTURA:



p. f.: 140-143°C(dec)

IV (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3515, 3390, 1647, 1615, 1554, 1512, 1458, 1250  $\text{cm}^{-1}$

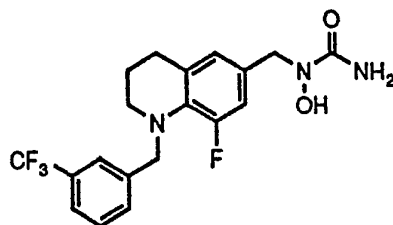
RMN (DMSO)  $\delta$ :

9,13 (br s, 1H), 7,17 (d, 2H, J= 1,5 Hz), 6,87 (d, 2H, J= 1,5 Hz), 6,78-6,84 (m, 2H), 6,42 (d, 1H, J= 8 Hz), 4,38 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (br s, 2H), 2,69 (t, 2H, J= 6Hz), 1,89 (quin, 2H, J= 6 Hz)

Exemplo 72

N-Hidroxi-N-(1-(3-trifluorometilbenzil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetra-  
-hidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f. : 148,5 - 149,5°C

IV: nu (KBr): 3500, 1645, 1625, 1325, 1130 cm<sup>-1</sup>

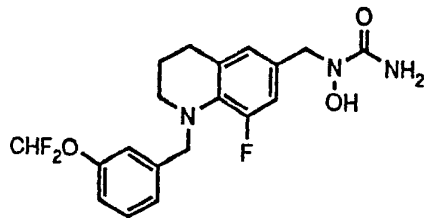
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,31 (s, 1H), 7,56-7,72 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H, J= 13,9, 1,8 Hz),  
6,78 (br, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,93-  
-3,01 (m, 2H), 2,72 (t, 2H, J= 6,2 Hz), 1,74-1,83 (br, 2H)

Exemplo 73

N-Hidroxi-N-(1-(3-difluorometoxibenzil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetra-  
-hidroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 109 - 110°C

IV: nu (KBr): 3495, 1645, 1625, 1115  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$ (DMSO):

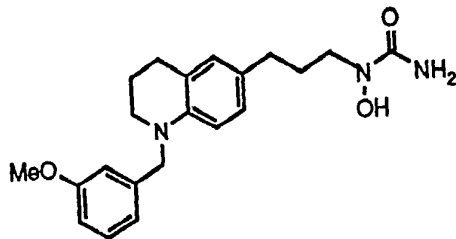
9,31 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J= 7,9, 7,9 Hz), 7,22-7,26 (m, 1H),  
7,22 (t, 1H, J= 74,2 Hz), 7,17 (br, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H),  
6,77-6,95 (m, 2H), 6,33 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,28 (s, 2H),  
2,98-3,02 (2H), 2,70 (t, 2H, J= 6,2 Hz), 1,77 (br, 2H)



Exemplo 74

N-Hidroxi-N-[3-(1-(3-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)propil]ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 95 - 96°C

IV: nu (KBr): 3465, 1630, 1515  $\text{cm}^{-1}$

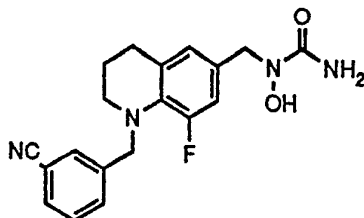
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,19 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 6,68-6,83 (m, 5H), 6,35 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 6,22 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,26-3,32 (4H), 2,70 (t, 2H, J= 6,4 Hz), 2,36 (t, 2H, J= 7,5 Hz), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,65-1,71 (m, 2H)

Exemplo 75

N-Hidroxi-N-(1-(3-cianobenzil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroquino-  
lin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 141 - 142°C

IV: nu (KBr): 3500, 2230, 1640, 1630, 1495 cm<sup>-1</sup>

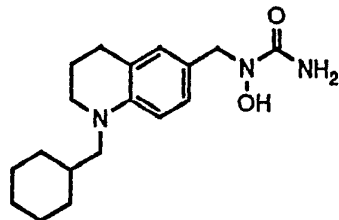
RMN: δ (DMSO):

9,32 (s, 1H), 7,71-7,79 (m, 3H), 7,57 (dd, 1H, J=7,7, 7,7 Hz),  
6,77-6,85 (m, 2H), 6,33 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,00  
(t, 2H, J= 5,3 Hz), 2,71 (t, 2H, J= 6,2 Hz), 1,72-1,85 (m, 2H)

Exemplo 76

N-Hidroxi-N-((1-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 111 - 112°C

IV: nu (KBr): 3490, 2925, 1640, 1515 cm<sup>-1</sup>

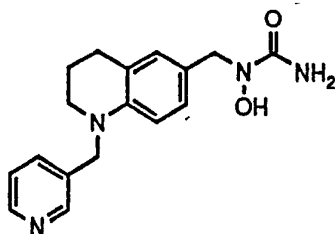
RMN: δ(DMSO):

9,13 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H, J= 8,4, 2,2 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 2,2 Hz), 6,40 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,20 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, J= 5,5 Hz), 3,00 (d, 2H, J= 6,6 Hz), 2,64 (t, 2H, J= 6,2 Hz), 1,66-1,83 (m, 8H), 1,10-1,25 (m, 3H), 0,85-0,95 (m, 2H)

Exemplo 77

N-Hidroxi-N-{1-(piridin-3-il)metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il}metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 62 - 68°C (amorfo)

IV: nu (KBr): 3490, 1655, 1650, 1515, 785 cm<sup>-1</sup>

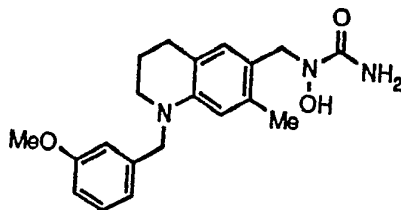
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,15 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 8,44 (dd, J= 4,8, 1,5 Hz),  
7,63 (ddd, 1H, J= 7,7, 1,8, 1,5 Hz), 7,33 (dd, 1H, J= 7,7, 4,8  
Hz), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,43 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,21 (s, 2H),  
4,51 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,30-3,37 (2H), 2,71 (t, 2H, J= 6,2  
Hz), 1,87-1,96 (m, 2H)

Exemplo 78

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxibenzil)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquino-  
lin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 142 - 143°C

IV:  $\mu$  (KBr): 3500, 1635, 1516, 1484, 1337  $\text{cm}^{-1}$

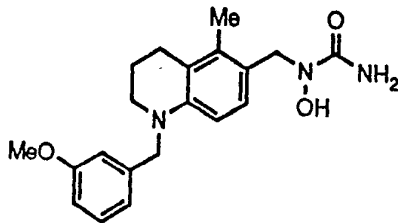
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,11 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,76-6,83 (m, 4H), 6,28 (s, 1H),  
6,20 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,29-3,33  
(2H), 2,66 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,86-1,90 (br, 2H)

Exemplo 79

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxibenzil)-5-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquino-  
lin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 123,5 - 125°C

IV: nu (KBr): 3490, 1640, 1575, 1455 cm<sup>-1</sup>

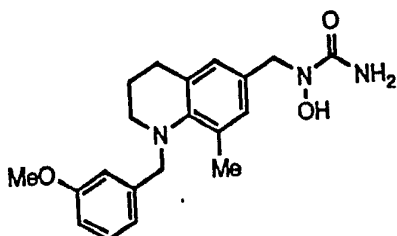
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,02 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 4H), 6,28 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,18 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,27-3,31 (2H), 2,61-2,66 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,92-1,96 (br, 2H).

Exemplo 80

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxibenzil)-8-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquino-  
lin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 138 - 139°C

IV: nu (KBr): 3505, 3390, 1660, 1260 cm<sup>-1</sup>

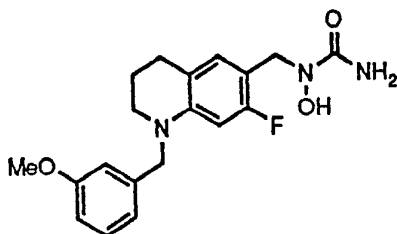
RMN: δ (DMSO):

9,24 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H, J= 7,9, 7,9 Hz), 7,05-7,08 (m, 2H),  
6,82-6,89 (m, 3H), 6,28 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,76  
(s, 3H), 2,84-2,87 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 2,22 (s, 3H),  
1,7-1,76 (br, 2H).

Exemplo 81

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxibenzil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroqui-  
nolin-6-il)metilureia

-----  
ESTRUTURA:



-----  
p. f.: 150 151 °C

-----  
IV: nu (KBr): 3490, 3200, 1645, 1520, 1280 cm<sup>-1</sup>

-----  
RMN: δ(DMSO):

9,20 (s, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 6,79-  
-6,81 (m, 3H), 6,26 (s, 2H), 6,15 (d, 1H, J= 13,6 Hz), 4,44 (s,  
2H), 4,35 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,29-3,37 (2H), 2,65-2,69 (m,  
2H), 1,87-1,92 (m, 2H).

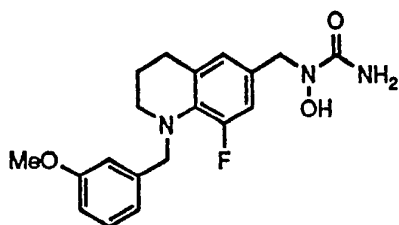
-----



Exemplo 82

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxibenzil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p. f.: 141 - 142°C

IV: nu (KBr): 3505, 3390, 1660, 1494, 1260 cm<sup>-1</sup>

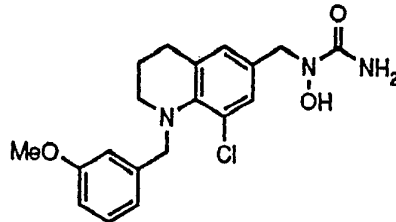
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,30 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, J= 8,1, 7,7 Hz), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,76-6,84 (m, 3H), 6,32 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,98-3,02 (m, 2H), 2,66-2,71 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H).

Exemplo B3

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxibenzil)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metilureia

ESTRUTURA:



p.f.: 95 - 97°C (amorfo)

IV: nu (KBr): 3490, 1650, 1470  $\text{cm}^{-1}$

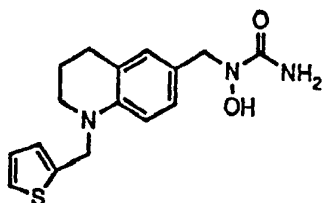
RMN:  $\delta$ (DMSO):

9,36 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H, J= 8,1, 7,7 Hz), 7,08-7,15 (m, 3H),  
6,96 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 6,85 (dd, 1H, J= 8,1, 1,8 Hz), 6,36 (s,  
2H), 4,41 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,82-2,86 (m, 2H),  
2,76 (t, 2H, J= 6,6 Hz), 1,73-1,77 (br, 2H)

Exemplo 84

N-Hidroxi-N-(1-(tiofen-2-il)metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metilureia

-----  
ESTRUTURA:



-----  
p.f.: 135 - 136°C(dec.)

-----  
IV: nu (KBr): 3470, 1625, 1515 cm<sup>-1</sup>

-----  
RMN: δ(DMSO):

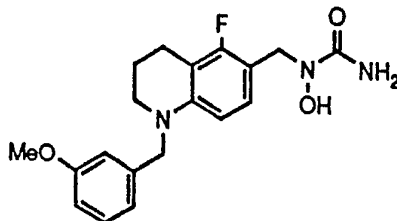
9,16 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J= 4,8, 1,5 Hz), 7,01 (br, 1H), 6,96 (dd, 1H, J= 4,8, 3,7 Hz), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,64 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 6,21 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,28-3,32 (2H), 2,66 (t, 2H, J= 6,7 Hz), 1,85-1,90 (br, 2H).

-----

Exemplo 85

N-Hidroxi-N-(1-(3-metoxibenzil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroqui-  
nolin-6-il)metilureia

-----  
ESTRUTURA:



-----  
p. f.: 141 - 142°C

-----  
IV: nu (KBr): 3460, 1645, 1635, 1435 cm<sup>-1</sup>

-----  
RMN: δ(DMSO):

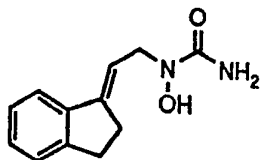
9,19 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,87 (dd, 1H, J= 8,6, 8,6 Hz),  
6,78-6,82 (m, 3H), 6,27 (d, 1H, J= 8,6 Hz), 6,24 (s, 2H), 4,45  
(s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,29-3,34 (2H), 2,67 (t, 2H,  
J= 6,2 Hz), 1,88-1,93 (m, 2H)

-----

Exemplo 84

N-Hidroxi-N-(2-(trans-indan-1-ilideno)etil)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 134- 136°C

IV: nu : (nujol) 1615, 1570, 1170, 1130, 860

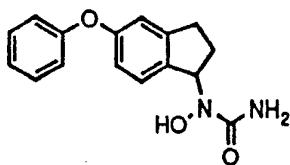
RMN:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>)

9,17 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,29 (d. J= 7,3 Hz, 2H), 2,99 (t. J= 5,1 Hz, 2H), 2,85 (d. J= 5,1 Hz, 2H)

Exemplo 87

N-Hidroxi-N-(5-fenoxi-indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 163,1 - 164,0°C

IV: nu (KBr): 3450, 3300, 1660, 1655, 1485, 1245 cm<sup>-1</sup>

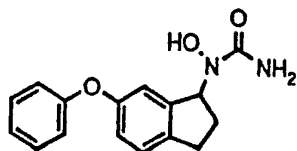
RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

8,98 (s, 1H), 7,37 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H),  
7,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H),  
6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,64 (t, J = 7 Hz, 1H),  
2,95-2,85 (m, 1H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H)

Exemplo 88

N-Hidroxi-N-(6-fenoxi-indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 146,5 - 147,7°C

IV: nu (KBr): 3495, 3320, 1650, 1630, 1485, 1240, 690 cm<sup>-1</sup>

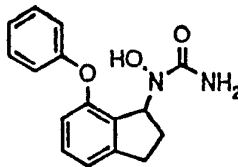
RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

9,01 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 8 Hz, 1H),  
7,09 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 8 e  
2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 5,71 (t, J = 8  
Hz, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H)

Exemplo 89

N-Hidroxi-N-(7-fenoxi-indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 157,6 - 158,8°C

IV: nu (KBR): 3500, 3350, 3190, 1645, 1585, 1465, 1250, 765, 695  
cm<sup>-1</sup>

RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

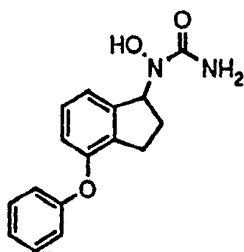
8,87 (s, 1H), 7,35 (dt, J = 8 e 2 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,1 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8 e 2 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,53 (D, J = 8 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 5,82 (dd, J = 8 e 2 Hz, 1H), 3,1-2,95 (m, 1H), 2,85-2,7 (m, 1H), 2,3-2,15 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H)



Exemplo 90

N-Hidroxi-N-(4-fenoxi-indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 166,6 - 168,1°C

IV: nu (KBr): 3480, 3330, 3200, 1660, 1570, 1470, 1245, 780, 745  
cm<sup>-1</sup>

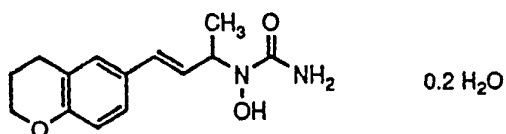
RMN:  $\delta$ (DMSO-D<sub>6</sub>):

9,0 (s, 1H), 7,38 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,07  
(t, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz,  
2H), 6,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,64 (t, J = 7 Hz,  
1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,65-2,5 (m, 1H), 2,252,05 (m, 2H)

Exemplo 91

N-Hidroxi-N-[4-((3,4-dihidro-2H-benzopiran)6-il)3buten-2-il]-  
-ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 138 - 140°C

IV: nu (nujol) 3440, 1640, 1250, 1060, 970, 815 cm<sup>-1</sup>

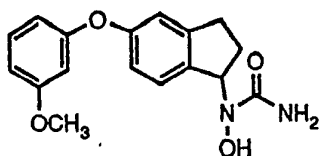
RMN:  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>):

9,67 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,34 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 15,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,78 (d d, J= 6,6 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,79 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 3,40 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,88 (d, J= 7,0 Hz, 3H)

Exemplo 92

N-Hidroxi-N-(5-(3-metoxifenoxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 143,1 - 144,6°C

IV; nu (KBr): 3450, 3300, 3200, 2900, 1660, 1580, 1360, 1340, 1250, 870 cm<sup>-1</sup>

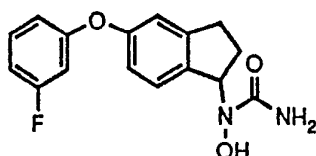
RMN:  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>):

8,97 (s, 1H), 7,26 (t, J= 8,43 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 8,43 Hz, 1H), 6,83 (br.s, 1H), 6,82 (d, J= 6,60 Hz, 1H), 6,68 (d, J= 9,16 Hz, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,40 (br.s, 2H), 5,64 (t, J=7,33 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,16 (m, 2H)

Exemplo 93

N-Hidroxi-N-(5-(3-fluorofenoxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 150,2 - 153,2°C

IV: nu (KBr): 3450, 3000-3400, 1680, 1610, 1580, 1480, 1260, 1140, 960  $\text{cm}^{-1}$

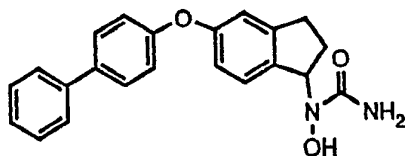
RMN:  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ):

8,99 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,18 (d, J= 8,06 Hz, 1H), 6,87 (m, 5H), 6,41 (br.s, 2H), 5,65 (t, J= 7,33 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,17 (m, 2H)

Exemplo 94

N-Hidroxi-N-(5-(4-fenilfenoxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 167,9 - 169,2°C

IV: nu (KBr): 3500, 3300, 2900, 1630, 1550, 1490, 1250, 1010,  
980, 690  $\text{cm}^{-1}$ RMN:  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ):

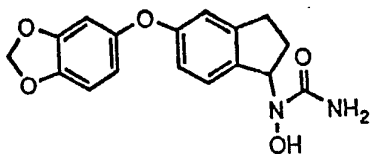
9,00 (s, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,18 (d, J= 8,42 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,42 (br.s, 2H), 5,66 (t, J= 7,36 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,17 (m, 2H)

Exemplo 95

N-Hidroxi-N-(5-(3,4-dimetilenedioxifenoxi)indan-1il)ureia

---

ESTRUTURA:



p.f.: 173,2 - 174,0°C

---

IV: nu (KBr): 3450, 3200, 2900, 1650, 1570, 1480, 1240, 1040, 920  $\text{cm}^{-1}$

---

RMN:  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ):

8,95 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,89 (d, J= 8,42 Hz, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,68 (d, J= 2,56 Hz, 1H), 6,45 (dd, J= 2,20, 8,06 Hz, 1H), 6,38 (br, s, 2H), 6,03 (br.s, 2H), 5,62 (t, J=6,96 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,13 (m, 2H)

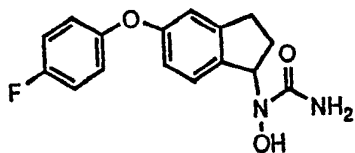
---

Exemplo 96

N-Hidroxi-N-(5-(4-fluorofenoxi)indan-1-il)ureia

---

ESTRUTURA:



p. f.: 175,2 - 176,6°C

---

IV: nu (KBr): 3460, 3250, 2950, 1650, 1580, 1500, 1430, 1320, 1200 cm<sup>-1</sup>

---

RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

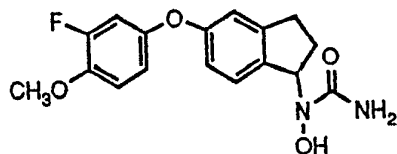
8,97 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,39 (br. s, 2H), 5,63 (t, J= 7,32 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,15 (m, 2H)

---

Exemplo 97

N-Hidroxi-N-(5-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)indan-1il)ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 166,3 - 167,5°C

IV: nu (KBr): 3200-3500, 2950, 1660, 1510, 1490, 1440, 1260, 1150, 970  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ):

8,97 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,97 (dd, J= 2,57, 12,09 Hz, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,39 (br. s, 2H), 5,62 (t, J= 7,33 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,14 (m, 2H)

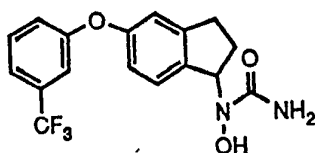


Exemplo 98

N-Hidroxi-N-(5-(3-trifluorometilfenoxi)indan-1-il)ureia

---

ESTRUTURA:



p.f.: 164,0 - 165,1°C

---

IV: nu (KBr): 3450, 3300, 2900, 1650, 1630, 1320, 800 cm<sup>-1</sup>

---

RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

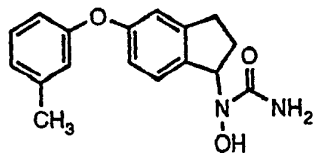
9,00 (s, 1H), 7,60 (t, J= 7,70 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 7,70 Hz, 1H),  
7,23 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,42 (s, 2H), 5,66 (t, J= 7,33 Hz,  
1H), 2,89 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,18 (m, 2H)

---

Exemplo 99

N-Hidroxi-N-(5-(3-metilfenoxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 163,9 - 165,4°C

IV: nu (KBr): 3450, 3000-3400, 2850, 1660, 1570, 1480, 1260, 1150, 950  $\text{cm}^{-1}$

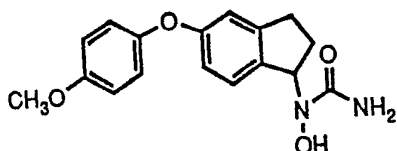
RMN:  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ):

8,97 (s, 1H), 7,24 (t, J= 7,70 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 8,79 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 7,32 Hz, 1H), 6,78 (m, 4H), 6,40 (br.s, 2H), 5,64 (t, J= 8,06 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (m, 2H)

Exemplo 100

N-Hidroxi-N-(5-(4-metoxifenoxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 159,0 - 160,2°C

IV: nu (KBr): 3450, 3300, 2800-3000, 1670, 1650, 1580, 1500, 1240, 1030, 920, 910  $\text{cm}^{-1}$

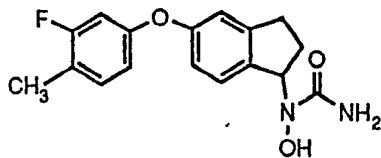
RMN:  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ):

8,94 (s, 1H), 7,10 (d, J= 7,70 Hz, 1H), 6,95 (m, 4H), 6,71 (m, 2H), 6,38 (br. s, 2H), 5,61 (t, J= 6,96 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,13 (m, 2H)

Exemplo 101

N-Hidroxi-N-(5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)indan-1il)ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 156,1 - 157,5°C

IV: nu (KBr): 3450, 3200, 2950, 1660, 1580, 1450, 1280, 1150, 1100, 960, 910  $\text{cm}^{-1}$

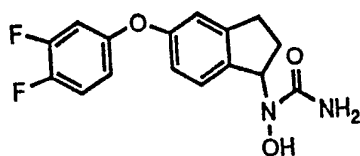
RMN:  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ):

8,97 (s, 1H), 7,26 (t, J= 8,79 Hz, 1H), 7,15 (d, J= 8,79 Hz, 1H), 6,77 (m, 4H), 6,40 (br.s, 2H), 5,64 (t, J= 6,96 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,16 (m, 2H)

Exemplo 102

N-Hidroxi-N-(5-(3,4-difluorofenoxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 167,9 - 169,1°C

IV: nu (KBr): 3450, 3250, 1660, 1520, 1490, 1420, 1250, 1150, 960, 940 cm<sup>-1</sup>

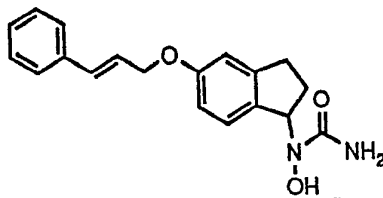
RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

8,99 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 6,41 (br.s, 2H), 5,64 (t, 7,33 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,16 (m, 2H).

Exemplo 103

N-Hidroxi-N-(5-cinamiloxi-indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 170,0 - 171,3°C

IV: nu (KBr): 3450, 3200, 2850, 1680, 1580, 1500, 1460, 1250, 1150, 970  $\text{cm}^{-1}$

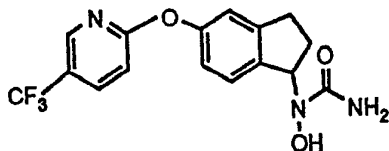
RMN:  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ):

8,90 (bs, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,06 (d, J= 8,43 Hz, 1H), 6,77 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 6,35 (br.s, 2H), 5,59 (t, J= 6,59 Hz, 1H), 4,69 (d, J= 5,86 Hz, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,14 (m, 2H)

Exemplo 104

N-Hidroxi-N-(5-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



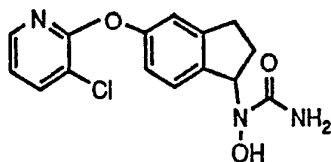
p.f.: 155,0 - 156,3°C

IV: nu (KBr): 3450, 3200, 2900, 1670, 1610, 1580, 1490, 1420,  
1390, 1130, 1080, 940  $\text{cm}^{-1}$ RMN:  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ):9,05 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,20 (dd, J= 2,56, 8,06 Hz, 1H), 7,20  
(d, J= 8,43 Hz, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,43 (br.s, 2H), 5,67 (t, J=  
7,33 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,14 (m, 2H)

Exemplo 105

N-Hidroxi-N-(5-(3-cloro-2-piridiloxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 169,3 - 170,4°C

IV: nu (KBr): 3450, 3350, 2900, 1630, 1580, 1420, 1250, 1130, 1040, 940  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ):

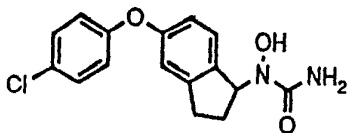
9,50 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,42 (br. s, 2H), 5,67 (t, J= 7,32 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,17 (m, 2H)



Exemplo 106

N-Hidroxi-N-(5-(4-clorofenoxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 178,2 - 179,0°C

IV: nu (KBr): 3470, 3270, 1660, 1580, 1485, 1420, 1250 cm<sup>-1</sup>

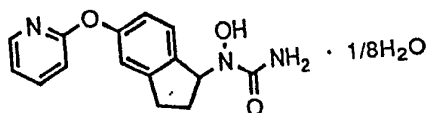
RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

8,98 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,17 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,03-  
-6,95 (m, 2H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,41 (s, 2H), 5,65 (t, J= 7,5  
Hz, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,24-2,97 (m, 2H).

Exemplo 107

N-Hidroxi-N-(5-(2-piridiloxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 161,6 - 162,8°C

IV:nu (KBr): 3490, 3200, 1665, 1470, 1430 cm<sup>-1</sup>

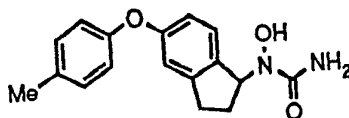
RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

8,17 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,33-6,20 (m, 2H), 6,16-5,99 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 4,81 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,44-1,20 (m, 2H)

Exemplo 108

N-Hidroxi-N-(5-(4-metilfenoxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 163,0 - 163,7°C

IV: nu (Nujol): 3460, 3190, 1665, 1575, 1224 cm<sup>-1</sup>

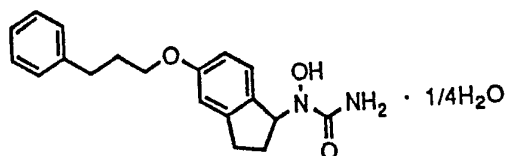
RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

8,98 (s, 1H), 7,18 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J= 9,0 Hz, 1H),  
6,89 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,77 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 6,40 (s, 2H),  
5,63 (t, J= 7,5Hz, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H),  
2,28 (s, 3H), 2,23-2,05 (m, 2H).

Exemplo 109

N-Hidroxi-N-(5-(3-fenilpropiloxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p.f.: 160,5 - 162,0°C

IV: nu (Nujol): 3460, 3200, 1670, 1244, 1039 cm<sup>-1</sup>

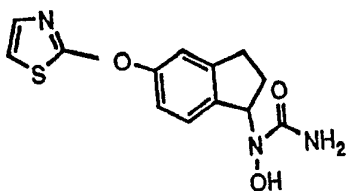
RMN: δ(DMSO-d<sub>6</sub>):

8,90 (s, 1H), 7,32-7,15 (m, 5H), 7,04 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,35 (s, 2H), 5,59 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 3,92 (t, J= 6,5 Hz, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 3H), 2,21-1,94 (m, 4H)

Exemplo 110

N-Hidroxi-N-(5-(2-tiazoliloxi)indan-1-il)ureia

ESTRUTURA:



p. f.: 138,1 - 139,9°C

IV: nu (KBr): 3450, 3000-3400, 2950, 1670, 1570, 1440, 1240, 1160, 940 cm<sup>-1</sup>

RMN:  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>):

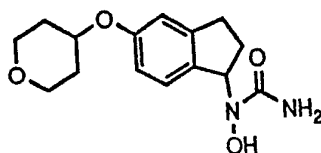
9,40 (s, 1H), 7,27 (d, J= 3,66 Hz, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,44 (br. s, 2H), 5,67 (t, J= 7,69 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,18 (m, 2H).

Exemplo 111

N-Hidroxi-N-(5-(4-tetra-hidropirani-loxi)indan-1-il)ureia

---

ESTRUTURA:



p. f.: 152,4 - 153,9°C

---

IV: nu (KBr): 3450, 3200, 2950, 2850, 1670, 1580, 1490, 1450, 1240, 1140, 1150, 1090, 1070, 990, 860, 810  $\text{cm}^{-1}$

---

RMN:  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ):

8,89 (s, 1H), 7,37 (d, J= 8,06 Hz, 1H), 6,80 (br.s, 1H), 6,74 (d, J= 8,43 Hz, 1H), 6,35 (br.s, 2H), 5,58 (t, J= 6,96 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,55 (m, 2H)

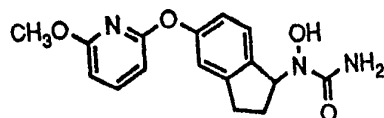
---

Exemplo 112

N-Hidroxi-N-(5-(6-metoxi-2-piridiloxi)indan-1-il)ureia

---

ESTRUTURA:



---

p. f.: 128,2 - 128,7°C

---

IV (Nujol) cm<sup>-1</sup>: 3460, 3190, 1245, 1143, 1037

---

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

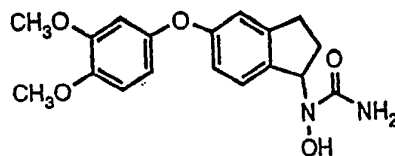
9,03 (s, 1H), 7,70 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,0 Hz, 1H),  
6,97 (s, 1H), 6,93 (dd, J= 2,0 e 8,0 Hz, 1H) 6,52 (d, J= 8,0 Hz,  
1H), 6,42 (s, 2H), 6,37 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,67 (t, J= 7,5 Hz,  
1H), 3,71 (s, 3H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,27-  
-2,08 (m, 2H).

---

Exemplo 113

N-Hidroxi-N-(5-(3,4-dimetoxifenoxi)indan-1-il)ureia

-----  
ESTRUTURA:



-----  
p.f.: 148.1 - 149,3°C

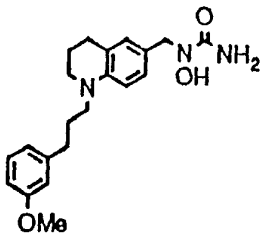
-----  
IV (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3450, 3200, 2850, 1670, 1580, 1520, 1470, 1450,  
1230, 1150, 1110, 1020, 960

-----  
RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

8,94 (s, 1H), 7,11 (d, J= 8,06 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,79 Hz, 1H),  
6,74 (m, 3H), 6,94 (dd, J= 2,92, 8,79 Hz, 1H), 6,38 (br.s, 2H),  
5,62 (br.s, 2H), 5,62 (t, J= 6,96 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s,  
3H), 2,84 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,14 (m, 2H)

-----



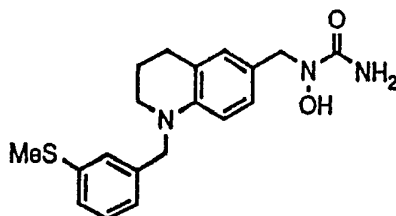
<p>Exemplo 114</p>	<p>N-Hidroxi-N-[1-(3-(3-metoxifenil)propil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il]metilureia</p>
<p>ESTRUTURA:</p>	
<p>p.f. :</p>	<p>105,5-106,2 °C/dec.</p>
<p>IV:nu(KBr):</p>	<p>3500, 1630</p>
<p>·RMN .: δ (DMSO):</p>	<p>9,12 (s, 1H), 7,19 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 6,86-6,66 (m, 5H), 6,40 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,26-3,15 (m, 4H), 2,68-2,54 (m, 4H), 1,88-1,71 (m, 4H)</p>

Exemplo 115	N- Hidroxi-N-(tiocroman-6-il)metilureia
ESTRUTURA:	
p.f.:	129,1-131,5 °C/dec.
IV:ν(KBr):	3490, 3450, 1655, 1540
RMN : δ (DMSO):	9,27 (s, 1H), 6,97 (s, 3H), 6,31 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,73 (t, J= 6 Hz, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H)

<p>Exemplo 116 N-Hidroxi-N-(1-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metilureia</p>
<p>ESTRUTURA:</p>
<p>p. f.: 135-136°C (dec.)</p>
<p>IV (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3420, 1670, 1640, 1510, 1450, 1325</p>
<p>RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,18 (s, 1H), 7,20-7,34 (m, 3H), 7,10-7,14 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H, J=8,4, 1,8Hz), 6,84 (d, 1H, J=1,8Hz), 6,58 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,23 (s, 2H), 4,52 (dd, 1H, J=4,4, 4,4Hz), 4,35 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,45-2,6 (1H), 2,31-2,58 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H)</p>

Exemplo N-Hidroxi-N- $\left\{ \begin{array}{l} 1-(3\text{-metiltio})\text{benzil-1,2,3,4-tetrahidroqui-} \\ 117 \text{ nolin-6-il7metil} \end{array} \right\}$ ureia

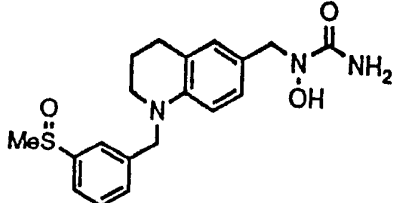
ESTRUTURA:

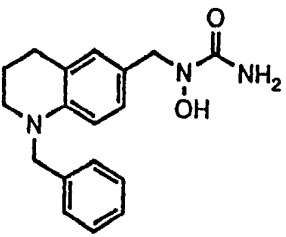


p.f.: 121.5-122.5°C (dec.)

IV (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3495, 1642, 1518

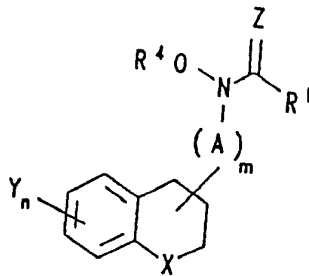
RMN (DMSO-d6)  $\delta$ :

<p>Exemplo 118</p>	<p>N-Hidroxi-N-[(1-(3-metilsulfinil)benzil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metil]ureia</p>
<p>ESTRUTURA:</p>	
<p>p.f. 130-134°C (dec.)</p>	
<p>IV (KBr) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3450, 1650, 1518, 1033</p>	
<p>RMN (DMSO-d6) <math>\delta</math>: 9,15 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,80 (d, 1H, J=8.1Hz), 6,38 (d, 1H, J=8.0Hz), 6,20 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,31-3,38 (2H), 2,71-2,75 (m, 5H), 1,90-1,95 (m, 2H)</p>	

Exemplo 119	N-(1-benzil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metil-N-hidroxiureia
Estrutura:	
p.f.	135-136 °C (dec)
IV (KBr) $\text{cm}^{-1}$ :	3395, 1645, 1611, 1555, 1511
RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ :	9,13 (s, 1H), 7,18-7,37 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, J= 8Hz) 6,38 (d, 1H, J= 8Hz), 6,19 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,29 (s, 2H) 3,24-3,37 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, J= 6Hz), 1,91 (quin, 2H, J= 6Hz)

REIVINDICAÇÕES:

12. - Método para o tratamento de condições inflamatórias num mamífero, caracterizado por compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula:



em que

$\text{R}^1$  é hidrogénio, C1 a C4 alquilo, C2 a C4 alquenilo, alquilíticalquilo, alcóxialquilo ou  $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ;

$\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  são cada um deles independentemente hidrogénio, C1 a C4 alquilo, hidróxilo, arilo ou arilo substituído em que o substituinte ou substituintes são seleccionados de entre o grupo consistindo em halo, nitro, ciano, C1 a C12 alquilo, C1 a C12 alcóxi, C1 a C12 alquilo substituído com halo, C1 a C12 alquilo substituído com hidróxi, C1 a C12 alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, C1 a C12 alquilaminocarbonilo, C1 a C12 dialquilaminocarbonilo e C1 a C12 alquilsulfonilo, com a condição de que  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  não sejam ambos hidróxilo;

$R^4$  é hidrogénio, um catião farmacêuticamente aceitável, aroilo ou C1 a C12 alcanóilo;

X é uma ligação química, oxigénio, enxofre ou  $NR^5$ ;

$R^5$  é hidrogénio, C1 a C6 alquilo, C3 a C6 alquenoilo, C1 a C6 alcanóilo, arilo, arilalquilo ou aroilo;

m é 0 ou 1;

n é 1 a 3;

A é C1 a C6 alquileno, C2 a C6 alquenoileno ou C2 a C12 alquilideno;

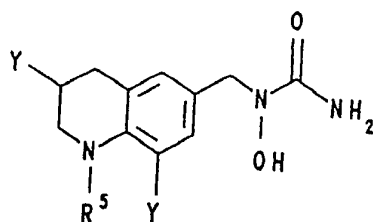
cada Y é independentemente hidrogénio, halogénio, hidroxi, ciano, C1 a C12 alquilo, alquilo substituído com halo, alquilo substituído com hidroxi, C2 a C12 alquenoilo, C1 a C12 alcoxi, C3 a C12 alquenoiloxi, C3 a C8 cicloalquilo, C1 a C8 ticalquilo, C1 a C12 alcóxicarbonilo, C1 a C12 arilalcoxicarbonilo, C1 a C12 aminocarbonilo, C1 a C12 alquilaminocarbonilo, C1 a C12 dialquilaminocarbonilo, C1 a C12 arilalquilamino, C1 a C12 arilalquilaminocarbonilo, alcóxialquilo, arilo, ariloxi, aroilo, C1 a C12 arilalquilo, C2 a C12 arilalquenoilo, C1 a C12 arilalcoxi ou C1 a C12 arilticalcoxi em que o referido arilo, ariloxi, aroilo, arilalquilo, arilalquenoilo, arilalcoxi e arilticalcoxi podem ser substituídos facultativamente com um substituinte ou substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halo, nitro, ciano, C1 a C12 alquilo, alquilo substituído com halo e C1 a C12 alcoxi; e

Z é oxigénio ou enxofre;



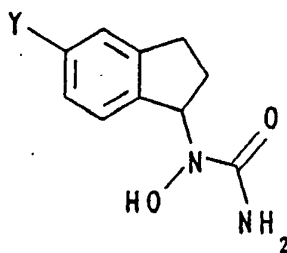
sendo a gama de dosagem de componente activo de 0,1 a 20 mg por quilograma de peso corporal por dia.

22. - Método de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o referido composto ter a estrutura:



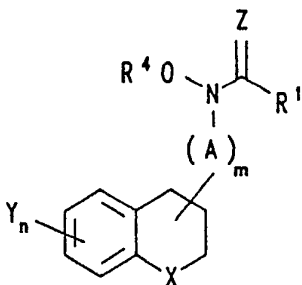
e R<sup>5</sup> ser arilo ou arilalquilo.

32. - Método de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o referido composto ter a estrutura:



e Y ser ariloxi.

42. - Método para a inibição da actividade da lipoxigenase num mamífero, caracterizado por compreender a administração ao referido animal de uma quantidade inibidora da lipoxigenase de um composto da fórmula:



em que

$R^1$  é hidrogénio, C1 a C4 alquilo, C2 a C4 alquenilo, alquilticalquilo, alcoxialquilo ou  $-NR^2R^3$ ;

$R^2$  e  $R^3$  são cada um deles independentemente hidrogénio, C1 a C4 alquilo, hidroxilo, arilo ou arilo substituído em que o substituinte ou substituintes são seleccionados de entre o grupo consistindo em halo, nitro, ciano, C1 a C12 alquilo, C1 a C12 alcoxi, C1 a C12 alquilo substituído com halo, C1 a C12 alquilo substituído com hidroxilo, C1 a C12 alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, C1 a C12 alquilaminocarbonilo, C1 a C12 dialquilaminocarbonilo e C1 a C12 alquil-sulfonilo, com a condição de que  $R^2$  e  $R^3$  não sejam ambos hidroxilo;

$R^4$  é hidrogénio, um catião farmacêuticamente aceitável, arilo ou C1 a C12 alcanóilo;

X é uma ligação química, oxigénio, enxofre ou  $NR^5$ ;

$R^5$  é hidrogénio, C1 a C6 alquilo, C3 a C6 alquenilo, C1 a C6 alcanóilo, arilo, arilalquilo ou aróilo;

m é 0 ou 1;

n é 1 a 3;

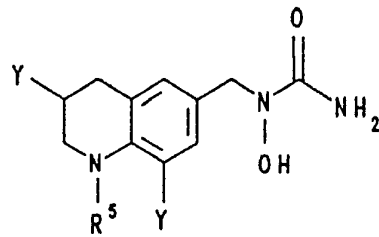
A é C1 a C6 alquilenos, C2 a C6 alquenileno ou C2 a C12 alquilideno;

cada Y é independentemente hidrogénio, halogénio, hidroxilo, ciano, C1 a C12 alquilo, alquilo substituído com halo, alquilo substituído com hidroxilo, C2 a C12 alqueno, C1 a C12 alcoxi, C3 a C12 alquenoilo, C3 a C8 cicloalquilo, C1 a C8 tialquilo, C1 a C12 alcóxicarbonilo, C1 a C12 arilalcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C1 a C12 alquiaminocarbonilo, C1 a C12 dialquilaminocarbonilo, C1 a C12 arilalquilamino, C1 a C12 arilalquilaminocarbonilo, alcóxi-alquilo, arilo, ariloxi, aroilo, C1 a C12 arilalquilo, C2 a C12 arilalqueno, C1 a C12 arilalcoxi ou C1 a C12 ariltioalcoxi em que o referido arilo, ariloxi, aroilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalcoxi e ariltioalcoxi podem ser substituídos facultativamente com um substituinte ou substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halo, nitro, ciano, C1 a C12 alquilo, alquilo substituído com halo e C1 a C12 alcoxi; e

Z é oxigénio ou enxofre;

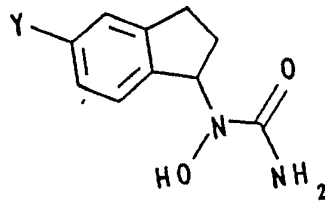
sendo a gama de dosagem de componente activo de 0,1 a 20 mg por quilograma de peso corporal por dia.

5ã. - Método de acordo com a Reivindicação 4, caracterizado por o referido composto ter a estrutura:



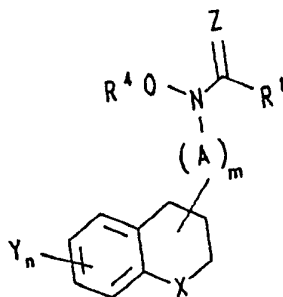
e R<sup>5</sup> ser arilo ou arilalquilo.

6a. - Método de acordo com a Reivindicação 4, caracterizado por o referido composto ter a estrutura:



e Y ser ariloxi.

7a. - Método para a produção de um composto da fórmula:



em que

$R^1$  é  $CH_3$ ;

$R^4$  é hidrogénio;

X é uma ligação química, oxigénio ou enxofre ou  $NR^5$ ;

$R^5$  é hidrogénio, C1 a C6 alquilo, C3 a C6 alquenilo, C1 a C6 alcancóilo, arilo, arilalquilo ou aroilo;

m é 0 ou 1;

n é 1 a 3;

A é C1 a C6 alquileno, C2 a C6 alquenileno ou C2 a C6 alquilideno;

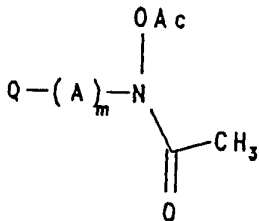
cada Y é independentemente hidrogénio, halogénio, hidroxilo, ciano, C1 a C12 alquilo, alquilo substituído com halo, alquilo substituído com hidroxilo, C2 a C12 alquenilo, C1 a C12 alcoxi, C3 a C12 alqueniloxi, C3 a C8 cicloalquilo, C1 a C8 tioalquilo, C1 a C12 alcóxicarbonilo, C1 a C12 arilalcóxicarbonilo, aminocarbonilo, C1 a C12 alquilaminocarbonilo, C1 a C12 dialquilaminocarbonilo, C1 a C12 arilalquilamino, C1 a C12 arilalquilaminocarbonilo, alcóxialquilo, arilo, ariloxi, aroilo, C1 a C12 arilalquilo, C2 a C12 arilalquenilo, C1 a C12 arilalcoxi ou C1 a C12 ariltioalcoxi em que o referido arilo, ariloxi, aroilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi e ariltioalcoxi podem ser substituídos facultativamente com um substituinte ou substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halo, nitro,

ciano, C1 a C12 alquilo, alquilo substituído com halo e C1 a C12 alcoxi; e

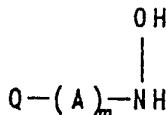
Z é oxigénio,

caracterizado por compreender os passos:

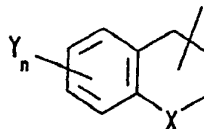
(A) preparação de um diacetilo da fórmula:



a partir de uma hidroxilamina da fórmula:



em que Q representa:



fazendo reagir a referida hidroxilamina com cloreto de acetilo ou anidrido acético com uma base num solvente não reactivo;

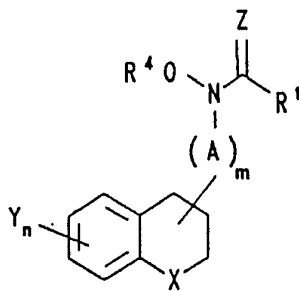
(B) isolamento do diacetilo;

(C) sujeição do diacetilo a hidrólise selectiva por reacção com uma base para produzir o referido composto; e

(D) isolamento do referido composto.

88. - Método de acordo com a Reivindicação 7, caracterizado por a base do passo (A) ser seleccionada de entre trietilamina e piridina; o solvente não reactivo ser seleccionada de entre cloreto de metileno, clorofórmio, tetra-hidrofurano, benzeno e tolueno; e a base do passo (C) ser seleccionada de entre amoníaco, hidróxido de amónio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de lítio.

98. - Método para a produção de um composto da fórmula:



em que

$R^1$  é  $NH_2$ ;

$R^4$  é hidrogénio;

X é uma ligação química, oxigénio ou enxofre ou  $NR^5$ ;

$R^5$  é hidrogénio, C1 a C6 alquilo, C3 a C6 alquenilo, C1 a C6 alcanóilo, arilo, arilalquilo ou aroilo;

m é 0 ou 1;

n é 1 a 3;

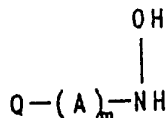
A é C1 a C6 alquilenos, C2 a C6 alquilenos ou C2 a C6 alquilideno;

cada Y é independentemente hidrogénio, halogénio, hidroxilo, ciano, C1 a C12 alquilo, alquilo substituído com halo, alquilo substituído com hidroxilo, C2 a C12 alquenilo, C1 a C12 alcoxi, C3 a C12 alquenoilóxi, C3 a C8 cicloalquilo, C1 a C8 tioalquilo, C1 a C12 alcóxicarbonilo, C1 a C12 arilalcóxicarbonilo, aminocarbonilo, C1 a C12 alquilamino-carbonilo, C1 a C12 dialquilaminocarbonilo, C1 a C12 arilalquilamino, C1 a C12 arilalquilaminocarbonilo, alcóxi-alquilo, arilo, arilóxi, aroilo, C1 a C12 arilalquilo, C2 a C12 arilalquenilo, C1 a C12 arilalcoxi ou C1 a C12 ariltioalcoxi em que o referido arilo, arilóxi, aroilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalcoxi e ariltioalcoxi podem ser substituídos facultativamente com um substituinte ou substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em halo, nitro, ciano, C1 a C12 alquilo, alquilo substituído com halo e C1 a C12 alcoxi; e

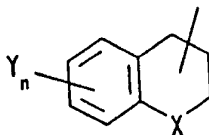
Z é oxigénio,



caracterizado por compreender o tratamento de uma hidroxilamina da fórmula :



em que Q representa:

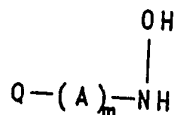


com isocianato de trimetilsililo num solvente não reactivo e o isolamento do referido composto.

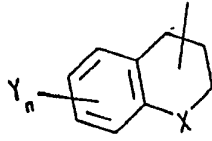
10a. - Método de acordo com a Reivindicação 9, caracterizado por o solvente não reactivo ser seleccionado de entre tetra-hidrofurano, dioxano, cloreto de metileno e benzeno.

11a. - Método para a produção de um composto de acordo com a Reivindicação 9, caracterizado por compreender os passos:

(A) tratamento de uma hidroxilamina da fórmula:



em que Q representa:



com cloreto de hidrogénio gasoso num solvente não reactivo;

(B) tratamento subsequente com fosgénio e amoníaco aquoso; e

(C) isolamento do referido composto.

123. - Método de acordo com a Reivindicação 11, caracterizado por o referido solvente ser seleccionado de entre benzeno e tolueno.

Lisboa, 19 de Abril de 1991

**J. PEREIRA DA CRUZ**

Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º

1200 LISBOA