



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112012007411-3 B1**



**(22) Data do Depósito: 01/10/2010**

**(45) Data de Concessão: 15/12/2020**

**(54) Título:** COMPOSTO, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO

**(51) Int.Cl.:** C07D 207/34; C07D 401/12; C07D 403/12; C07D 405/04; C07D 405/12; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 02/10/2009 EP 09382193.2.

**(73) Titular(es):** IKERCHEM, S.L.; UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO.

**(72) Inventor(es):** FERNANDO PEDROSO COSSÍO MORA; YOSU ION VARA SALAZAR; EIDER SAN SEBASTIÁN LARZABAL; DORLETA OTAEGUI ANSA; MARÍA DEL CARMEN MASDEU MARGALEF; ENEKO ALDABA ARÉVALO; AIZPEA ZUBIA OLASCOAGA.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2010064653 de 01/10/2010

**(87) Publicação PCT:** WO 2011/039353 de 07/04/2011

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 02/04/2012

**(57) Resumo:** COMPOSTO, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO A presente invenção refere-se a compostos derivados de anéis de 1H-pirrol trissubstituído e anéis aromáticos, que têm a seguinte fórmula (I): em que: R1 e R2 representam, independentemente, um radical arila C6-C10 opcionalmente substituído ou um radical heteroarila opcionalmente substituído; A e M representam, independentemente, um grupo metileno ou uma ligação simples, neste caso, o anel aromático adjacente estaria anexado diretamente ao grupo amida; o grupo Y=Z representa juntamente e indistintamente um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre, um grupo cis-vinilideno, um grupo imino, ou um grupo metino com um átomo de carbono hibridizado sp<sup>2</sup>; X representa indistintamente em grupo metino, um grupo cis-vinilideno ou um átomo de nitrogênio; e W representa um grupo hidroxila, um grupo alquila C1-C6 opcionalmente substituído, um grupo heteroarila opcionalmente substituído ou um grupo arila C6-C10 opcionalmente substituído; ou um sal, solvato ou pró-droga do mesmo, bem como o processo para sua preparação e o uso do mesmo para tratamento de câncer.

## COMPOSTO, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO

### CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a novos compostos derivados de pirróis trissubstituídos e anéis aromáticos intermediários restritos em conformidade, com os processos para sua preparação e com o uso dos mesmos para o tratamento de câncer em composições farmacêuticas, devido a sua ação inibitória sobre a classe I e classe II das histonas deacetilases.

### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

10 As histonas deacetilases (HDAC) constituem um alvo terapêutico interessante para o tratamento de câncer (cf. P. A. Marks et al. *Nature Rev. Cancer* **2001**, *1*, 194; J. E. Bolden et al. *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 769; P. Gallinari et al. *Cell Res.* **2007**, *17*, 195; K. B. Glaser *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *74*, 659; L. Pan et al. *Cell. Mol. Immunol.* **2007**, *4*, 337; M. Haberland et al. *Nature*  
15 *Rev. Genetics* **2009**, *10*, 32; Y. Zhang et al. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2840; S. Roper, M. Esteller *Mol. Oncol.* **2007**, *1*, 19) e outras doenças tais como aquelas relacionadas ao sistema nervoso central (cf. A. G. Kazantsev, L. M. Thompson *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, *7*, 854).

20 Várias famílias de inibidores de HDAC (HDACis) foram projetadas, cujas estruturas gerais podem ser encontradas em diferentes publicações (cf. A. Villar-Garea, M. Esteller *Int. J. Cancer* **2004**, *112*, 171; T. A. Miller et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5097; T. Suzuki, N. Miyata *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2867; M. Paris et al. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1505). A estrutura geral desses inibidores consiste em uma estrutura cíclica, um espaçador e um grupo quelante capaz de ligar-se ao  
25 cátion Zn (II) do centro ativo das diferentes isoformas de HDAC que pertencem à classe I (HDAC1, HDAC2, HDAC3 e HDAC8), classe II (HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9 e HDAC10) e classe IV (HDAC11). Apesar de possuir um modo de inibição semelhante, ocasionalmente, alguma seletividade na inibição de diferentes isoformas de HDAC foi observada (cf. J. C. Wong et al. *J. Am. Chem.*  
30 *Soc.* **2003**, *125*, 5586; G. Estiu et al. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2898). A seletividade mencionada é de interesse terapêutico (cf. K. V. Butler, A. P. Kozikowski *Curr. Pharm. Design* **2008**, *14*, 505; T. C. Karagiannis, A. El-Osta *Leukemia* **2007**, *21*, 61).

35 Dentre os grupos quelantes capazes de ligar-se ao cátion Zn nas diferentes isoformas de HDAC, vários grupos funcionais foram desenvolvidos, tais como, entre outros, ácidos carboxílicos, ácidos hidroxâmicos, metil e trimetil cetonas,

epóxidos, sulfetos e dissulfetos, o-aminobenzamidas, derivados de N-hidroxi-formil, mercaptoamidas, sulfonas e fosfonas (cf. M. Paris et al. *op. cit.*; T. Suzuki, N. Miyata, *op. cit.*). Como grupos espaçadores que conectam o grupo quelante ao lado oposto dos inibidores, cadeias lineares alifáticas e grupos aromáticos e heteroaromáticos foram descritos. Como exemplos de HDACis que incorporam espaçadores aromáticos e heteroaromáticos, podem ser mencionados os seguintes: Belinostat (PXD101), Panobinostat (LBH-589), CRA-024781, MGDC0103, Entinostat (MS-275, também descrito como SNDX-275), ITF2357, JNJ-16241199, Tacedinaline (CI-994) e LAQ-824 (cf. M. Paris et al. *op. cit.* e referências citadas).

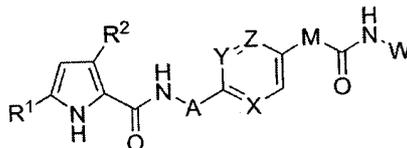
Por outro lado, como grupos terminais que estão no lado oposto dos grupos quelantes dos inibidores, vários sistemas cíclicos, heteroaromáticos e aromáticos foram estudados (cf. M. Paris et al. *op. cit.*; T. A. Miller *op. cit.*; T. Suzuki, N. Miyata *op. cit.*). Particularmente, os seguintes grupos foram utilizados para este propósito ou como espaçadores: 1H-pirróis 2,4-substituídos, com grupos aroíla na posição 4 (cf. S. Massa et al. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2845; S. Massa et al. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2069; A. Mai et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 512) ou grupos cinamoíla na mesma posição (cf. D. Chen et al. "Benzimidazole derivatives: Preparation and pharmaceutical applications." WO/2005/028447, 2005; S. Inoue et al. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 6785). De modo semelhante, em relação aos 1H-pirróis monossubstituídos, o uso de N-(7-hidroxi-amino)-7-oxoheptil)-1H-pirrol-2-carboxamida como HDACi foi descrito (cf. Y. Dai et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1897). Finalmente, alguns dos autores da presente invenção descreveram a síntese de 1H-pirróis tri- ou tetrassubstituídos (cf. A. Arrieta et al. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4313), bem como seu uso como grupos terminais na obtenção de HDACis (cf. A. Zubia et al. *Oncogene* **2009**, *28*, 1477; D. Otaegui et al. *Cancer Chemother. Pharm.* **2009**, *64*, 153; D. Otaegui et al. *J. Chromatography B* **2008**, *870*, 109; F. P. Cossío et al. "Nuevos derivados pirrólicos con actividad inhibidora de desacetilasas de histonas" WO/2007/074176, 2005). No entanto, naquele caso, é descrita apenas a atividade dos inibidores contendo anéis de pirrol com cadeias alifáticas lineares como espaçadores. A atividade de 2-carboxamida-1H-pirróis 3,5-substituídos conectados com os grupos quelantes através de estruturas contendo anéis aromáticos e heteroaromáticos é desconhecida.

Dentro deste contexto, a presente invenção descreve a síntese química e a atividade do HDACi de novos derivados pirrólicos trissubstituídos conectados aos

grupos quelantes através de grupos aromáticos e heteroaromáticos, que mostram atividade inibitória contra várias isoformas de HDAC, particularmente aquelas pertencentes às classes I e II.

### **OBJETIVO DA INVENÇÃO**

5 Em um aspecto, a presente invenção refere-se aos derivados de pirrol de fórmula geral (I):



(I)

ou sais, solvatos e pró-drogas dos mesmos.

10 De modo semelhante, outro aspecto da presente invenção é um processo para a preparação de um composto de fórmula geral (I).

Outro aspecto da presente invenção refere-se a um composto de fórmula geral (I), ou um sal, solvato ou pró-droga do mesmo, para uso como um medicamento.

15 Outro aspecto da presente invenção refere-se a um composto de fórmula geral (I), ou um sal, solvato ou pró-droga do mesmo, para uso como um medicamento para o tratamento de câncer.

Outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula geral (I), ou um sal, solvato ou pró-droga do mesmo, na preparação de

20 um medicamento para o tratamento de câncer.

De acordo com outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de câncer que compreende a administração a um paciente necessitando de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficiente de pelo menos um composto de fórmula geral (I) ou um sal, solvato ou pró-droga do

25 mesmo.

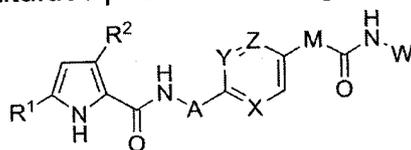
De acordo com uma modalidade particular, os compostos de fórmula geral (I) são úteis para o tratamento de vários tipos de câncer por restringir o crescimento do tumor ou outros processos que param o desenvolvimento de tumores primários ou metastáticos, através da inibição de certas histonas

30 deacetilases.

Finalmente, em outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de fórmula geral (I), ou um sal, solvato ou pró-droga do mesmo, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Primeiramente, a presente invenção provê compostos derivados de anéis de 1H-pirrol 2,3,5-trissubstituídos possuindo a seguinte fórmula (I):



(I)

5

em que:

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam, independentemente entre si, um radical arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído ou um radical heteroarila opcionalmente substituído,

A e M representam, independentemente entre si, um grupo metileno ou uma ligação simples, neste caso, o anel aromático adjacente estaria anexado diretamente ao grupo amida,

o grupo Y=Z representa indistintamente um átomo de oxigênio (-O-), um átomo de enxofre (-S-), um grupo cis-vinilideno (-CH=CH-), um grupo imino (-N=CH- ou -CH=N-), ou um grupo metino com um átomo de carbono hibridizado sp<sup>2</sup> (=CH-),

X representa indistintamente um grupo metino (=CH-), um grupo cis-vinilideno (-CH=CH-) ou um átomo de nitrogênio (=N-),

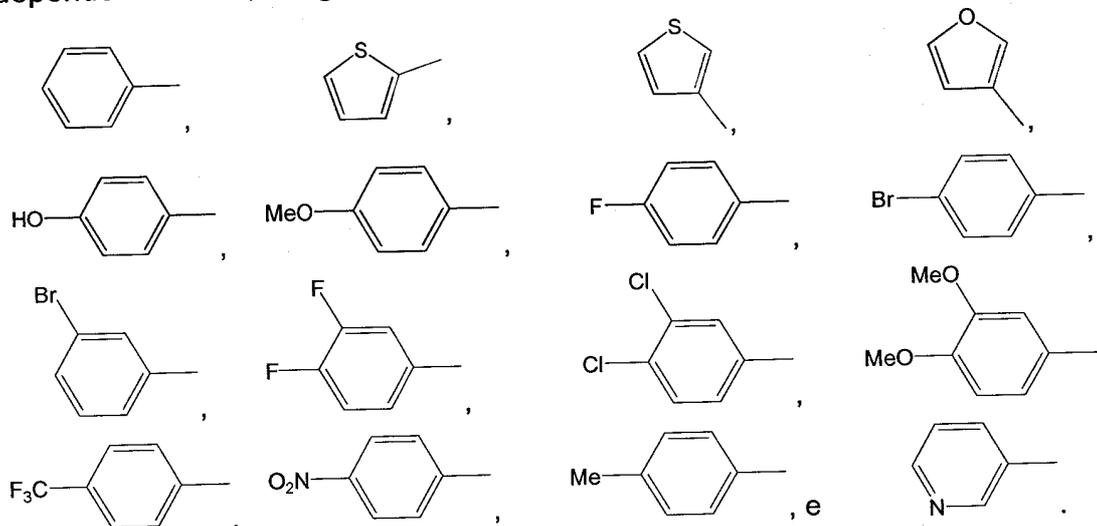
W representa um grupo hidroxila (-OH), um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído, um grupo heteroarila opcionalmente substituído ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído, ou um sal, solvato ou pró-droga do mesmo.

De acordo com uma modalidade preferencial, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam, independentemente entre si, um grupo fenila opcionalmente substituído ou um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído. Mais preferencialmente, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam, independentemente entre si, um grupo fenila opcionalmente substituído, um anel de piridina opcionalmente substituído, um furano opcionalmente substituído ou um tiofeno opcionalmente substituído.

De acordo com uma modalidade particular, quando R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam um grupo substituído, tais substituintes são preferencialmente selecionados a partir de um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R'; em que R' e R'' são selecionados, independentemente, entre um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferencialmente um metil, ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, preferencialmente um fenil.

30

De acordo com uma modalidade particular,  $R^1$  e  $R^2$  representam, independentemente, um grupo selecionado dentre:



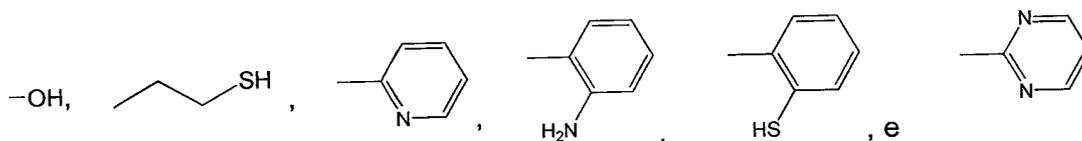
De acordo com uma modalidade particular, pelo menos um dos grupos A ou M é um grupo metileno. De acordo com outra modalidade particular, pelo menos um dos grupos A ou M é uma ligação simples. Em uma modalidade preferencial, A é um grupo metileno. Em outra modalidade preferencial, M é uma ligação simples.

De acordo com uma modalidade particular, Y=Z e X formam juntamente com os átomos de carbono aos quais estão anexados, um fenil, uma piridina, uma pirazina ou um anel de furano.

De acordo com uma modalidade particular, W representa um grupo hidroxila (-OH); um grupo alquila  $C_1-C_6$ , preferencialmente um grupo alquila  $C_1-C_3$  opcionalmente substituído; um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros contendo nitrogênio, preferencialmente um grupo piridina ou pirimidina opcionalmente substituído; ou um grupo arila  $C_6-C_{10}$ , preferencialmente um grupo fenila opcionalmente substituído.

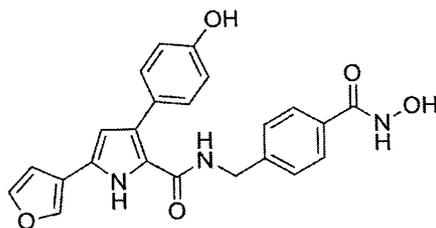
De acordo com uma modalidade particular, quando W representa um grupo substituído, tais substituintes são selecionados preferencialmente dentre um alquil  $C_1-C_3$ , halogênio, nitro, ciano,  $OR'$ ,  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NR'R''$ ,  $C(O)R'$ ,  $C(O)OR'$ ,  $C(O)NR'R''$  ou  $OC(O)R'$ ; em que  $R'$  e  $R''$  são selecionados, independentemente, dentre um átomo de hidrogênio, um grupo alquila  $C_1-C_3$ , preferencialmente um metil, ou um grupo arila  $C_6-C_{10}$ , preferencialmente um fenil.

De acordo com uma modalidade particular, W representa um grupo selecionado dentre:



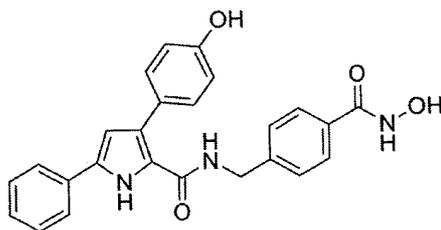
Em uma modalidade preferencial, os compostos de fórmula geral (I) são selecionados dentre:

[1] 5-(3-Furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

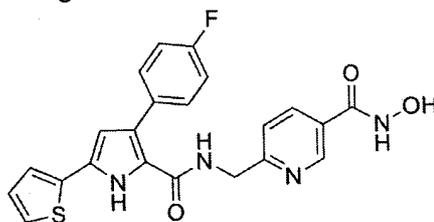


5

[2] N-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

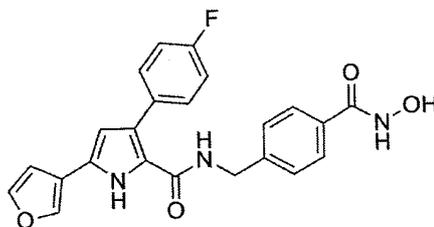


[3] 6-[[[3-(4-Fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]metil]-N-hidroxinicotinamida, com a seguinte fórmula estrutural:



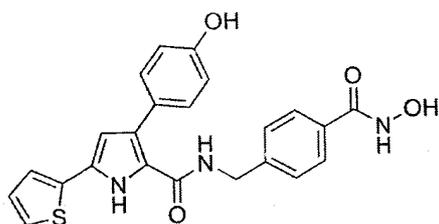
10

[4] 3-(4-Fluorofenil)-5-(3-furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

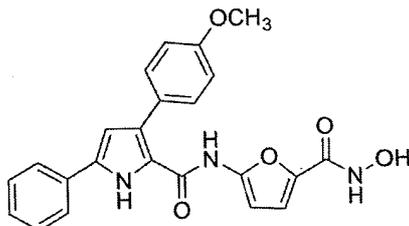


15

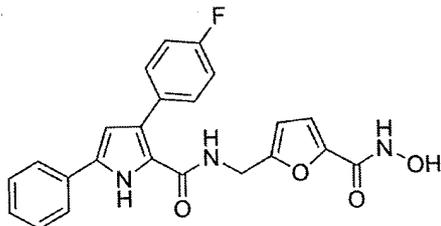
[5] N-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



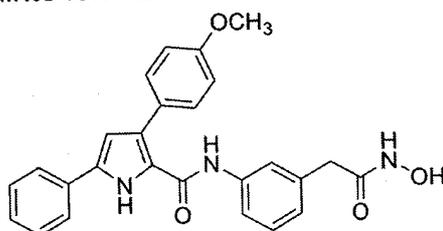
- [6] *N*-{5-[(Hidroxiamino)carbonil]-2-furil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



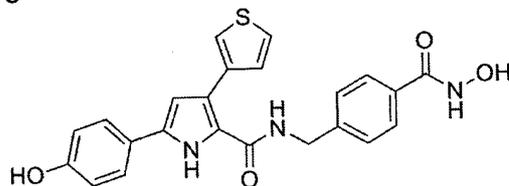
- 5 [7] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-({5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furil}metil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



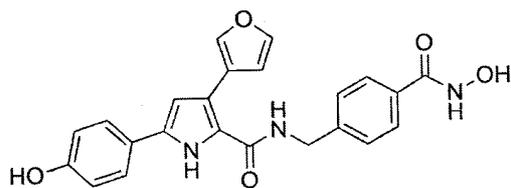
- [8] *N*-{3-[2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



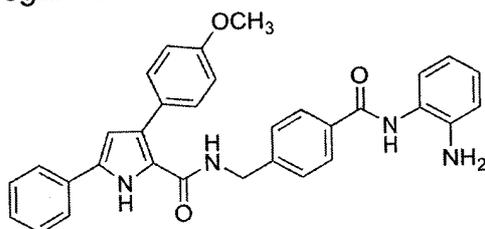
- 10 [9] *N*-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



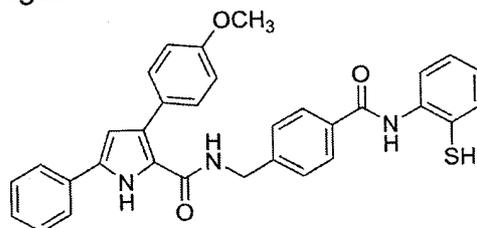
- 15 [10] 3-(3-Furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



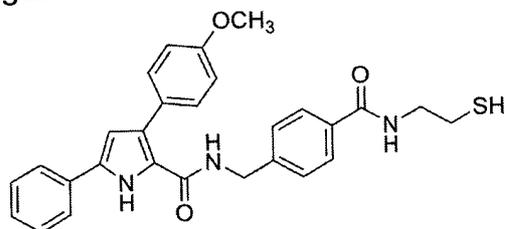
[11] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil)benzil)-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



5 [12] 3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-*N*-(4-[[2-sulfanilfenil]amino]carbonil)benzil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

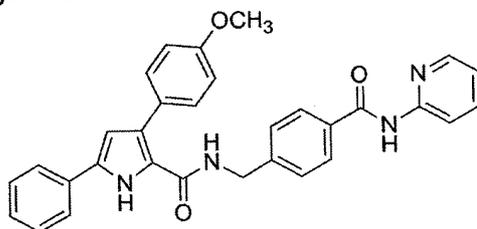


[13] 3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-*N*-(4-[[2-sulfaniletíl)amino]carbonil)benzil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

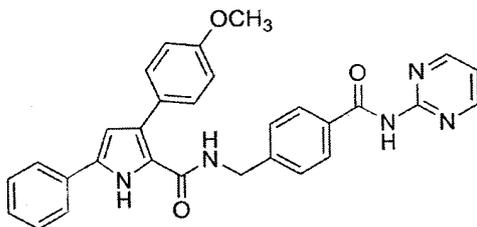


10

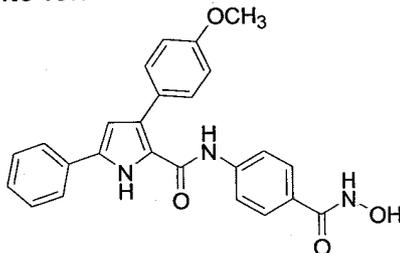
[14] 3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-*N*-(4-[(piridin-2-ilamino)carbonil]benzil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



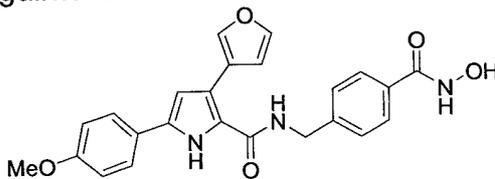
15 [15] 3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-*N*-(4-[(pirimidin-2-ilamino)carbonil]benzil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



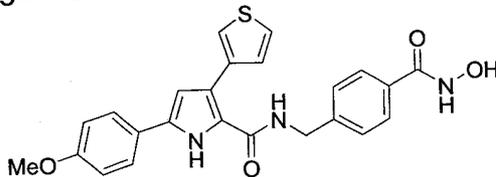
[16] *N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



5 [17] 3-(3-Furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

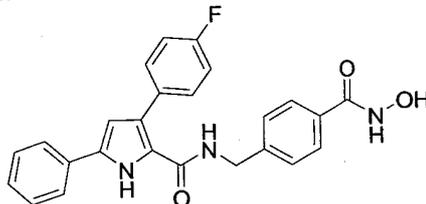


[18] *N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-metoxifenil)-3-(3-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



10

[19] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

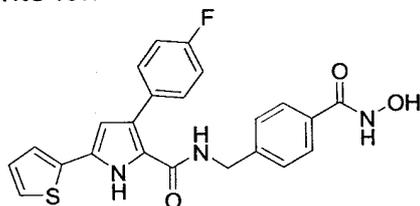


15

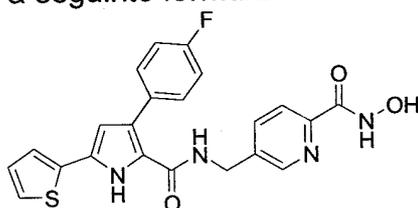
[20] 3,5-Bis-(4-fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



[21] 3-(4-Fluorofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



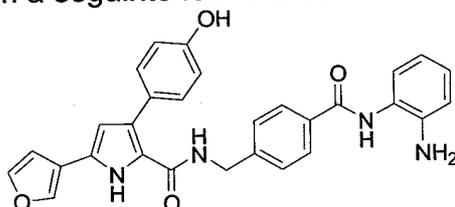
[22] 3-(4-Fluorofenil)-N-{2-[(hidroxiamino)carbonil]-5-piridil-metil}-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



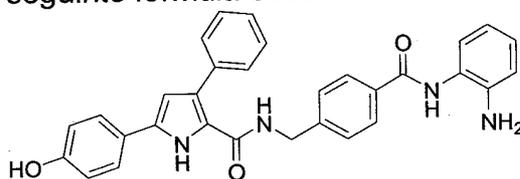
[23] N-(4-[(2-Aminofenil)amino]carbonil]benzil}-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



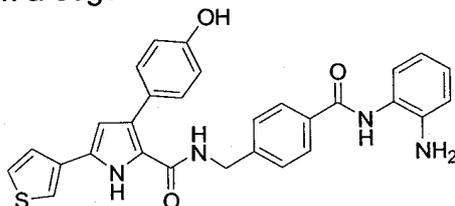
[24] N-(4-[(2-Aminofenil)amino]carbonil]benzil}-5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



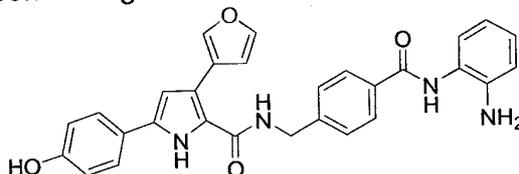
[25] N-(4-[(2-Aminofenil)amino]carbonil]benzil}-5-(4-hidroxifenil)-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



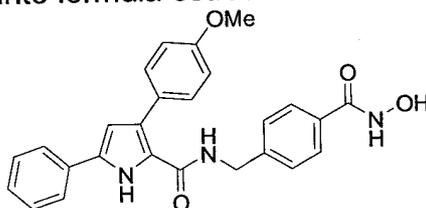
[26] N-(4-[(2-Aminofenil)amino]carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



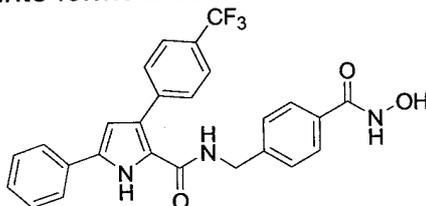
[27] *N*-(4-[(2-Aminofenil)amino]carbonil]benzil)-3-(3-furil)-5-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



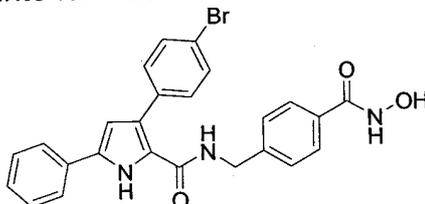
5 [28] *N*-(4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil)-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



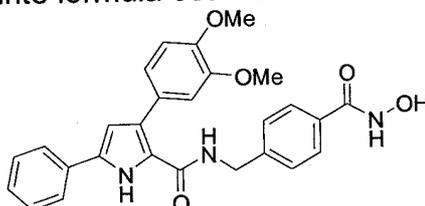
[29] *N*-(4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil)-5-fenil-3-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



10 [30] 3-(4-Bromofenil)-*N*-(4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

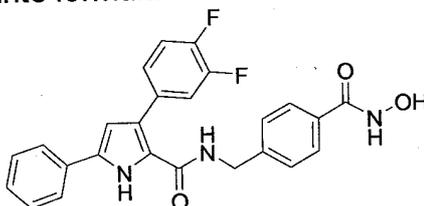


[31] *N*-(4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

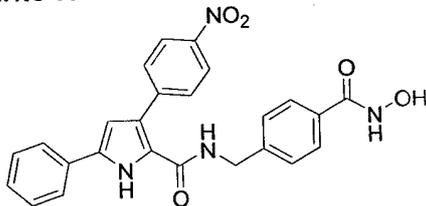


15

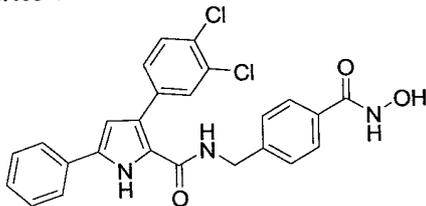
[32] 3-(3,4-Difluorofenil)-*N*-(4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



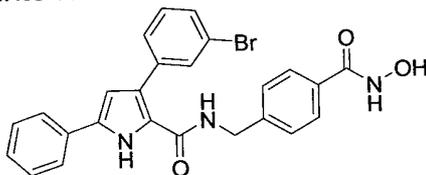
[33] *N*-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-nitrofenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



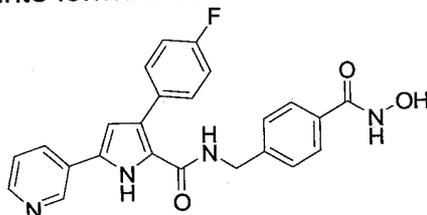
[34] 3-(3,4-Diclorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



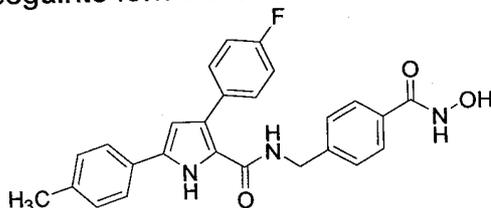
[35] 3-(3-Bromofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



[36] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(3-piridinil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



[37] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



ou um sal, solvato ou pró-droga dos mesmos.

No contexto da presente invenção, os seguintes termos têm os significados detalhados abaixo:

O termo "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada consistindo de átomos de carbono e hidrogênio, não contendo insaturação, possuindo de 1 a 6 átomos de carbono, preferencialmente entre 1 e

3 (“alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>”), e que está anexada ao resto da molécula através de uma ligação simples, incluindo, por exemplo e em um sentido não limitante, metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, t-butil, n-pentil, etc.

5 O termo “aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>” refere-se a um grupo aromático possuindo 6 a 10 átomos de carbono, compreendendo 1, 2 ou 3 anéis aromáticos, ligados por uma ligação carbono-carbono ou condensados, incluindo, por exemplo e em um sentido não limitante, fenil, naftil, bifenil, indenil, etc. Preferencialmente “aril” refere-se a fenil.

10 “Heteroaril” refere-se a um anel aromático com 3 a 10 membros estável, preferencialmente um anel aromático com 5 ou 6 membros, que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Para os propósitos desta invenção, o radical heteroarila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, que pode incluir sistemas de anel condensado; e átomos de nitrogênio, carbono e enxofre no radical heteroarila podem ser opcionalmente oxidados; e o átomo de nitrogênio  
15 pode ser opcionalmente quaternizado. Exemplos de tal heteroaril incluem, mas não se limitam a, benzimidazol, benzotiazol, furano, tiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, isotiazol, imidazol, indol, quinolina, tiadiazol.

O termo “halogênio” refere-se a bromo, cloro, iodo ou flúor.

20 Conforme comumente entendido nesta área técnica, pode haver um grau de substituição nos radicais definidos acima. Assim, pode haver substituição em qualquer grupo da presente invenção. Referências neste documento em relação aos grupos substituídos nos grupos da presente invenção indicam que o radical especificado pode ser substituído em um ou mais posições disponíveis com um  
25 ou mais substituintes. Esses substituintes incluem, por exemplo e em um sentido não limitante, alquil C<sub>1-6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heteroaril, halogênio, ciano, nitro trifluorometil, -N(R')(R''), -OR', -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)N(R')(R''), -OC(O)R'; em que R' e R'' são independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aril, heteroaril e trifluorometil.

30 Os compostos de fórmula (I) podem ser na forma de sais, preferencialmente como sais, como solvatos ou como pró-drogas farmacologicamente aceitáveis.

O termo “sais farmacologicamente aceitáveis” refere-se a sais que, quando administrados ao recipiente, podem prover (diretamente ou indiretamente) um  
35 composto como descrito no presente documento. “Farmacologicamente aceitável” preferencialmente refere-se a composições e entidades moleculares que são

fisiologicamente toleráveis e geralmente não produzem uma reação alérgica ou uma reação desfavorável semelhante como distúrbios gástricos, tontura e similares, quando administrados a um humano ou animal. Preferencialmente, o termo "farmaceuticamente aceitável" significa que é aprovado por uma agência regulatória de um estado ou governo federal ou está incluso na Farmacopeia dos EUA ou outra farmacopeia geralmente reconhecida para uso em animais, e mais particularmente, em humanos.

A preparação de sais pode ser realizada por métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos providos aqui são sintetizados a partir do composto original, que contém resíduos básicos, por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais são preparados através da reação de formas de base livres desses compostos com a base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura de ambos. Em geral, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são preferenciais. Exemplos de sais de adição ácida incluem sais de adição ácida minerais, tais como, por exemplo, sais de cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato, nitrato, fosfato, e sais de adição ácida orgânicos, tais como, por exemplo, sais de acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metano-sulfonato e p-toluenossulfonato. Exemplos de sais de adição básica incluem sais inorgânicos, tais como, por exemplo, sais de sódio, potássio, cálcio, amônio, magnésio, alumínio e lítio, e sais orgânicos, tais como, por exemplo, etilenodiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenol-etanolamina, trietanolamina, glucamina e sais básicos de aminoácidos.

O termo "pró-droga" é utilizado em seu sentido mais amplo e engloba aqueles derivados que são convertidos *in vivo* nos compostos da invenção. Especialistas na técnica prontamente produzirão tais derivados, e incluem, dependendo dos grupos funcionais presentes na molécula e sem limitação, os seguintes derivados dos presentes compostos: dissulfetos, tioésteres, ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonatos de sal metálico, carbamatos e amidas.

O termo "solvato" de acordo com essa invenção é para ser entendido como qualquer forma do composto ativo da invenção que tenha outra molécula (provavelmente um solvente polar) anexada a ele através de ligações não-covalentes. Exemplos de solvatos incluem hidratos e alcoolatos, por exemplo, metanolato. Os compostos da invenção podem ser na forma cristalina, tanto como

compostos livres ou como solvatos. Métodos de solvatação são conhecidos dentro da técnica. Em uma modalidade particular, o solvato é um hidrato.

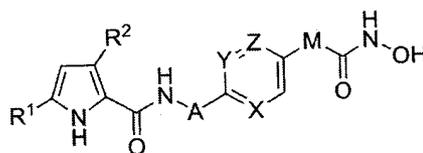
Sais, solvatos e pró-drogas podem ser preparados por métodos conhecidos no estado da técnica. Note-se que os sais, solvatos e pró-drogas farmacologicamente não aceitáveis também caem dentro do escopo da invenção, pois podem ser úteis na preparação de sais, solvatos e pró-drogas farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos da invenção também procuram incluir compostos que difiram apenas na presença de um ou mais átomos enriquecidos isotopicamente. Por exemplo, compostos possuindo as estruturas presentes exceto pela substituição de um hidrogênio por um deutério ou trítio, ou a substituição de um carbono ou um carbono enriquecido em  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  ou  $^{14}\text{C}$  ou um nitrogênio enriquecido em  $^{15}\text{N}$  estão dentro do escopo desta invenção.

Outro aspecto da invenção refere-se a diferentes processos para obter compostos de fórmula geral (I). Os seguintes métodos A a C descrevem os processos para obtenção de compostos de fórmula geral (I), ou sais, solvatos ou pró-drogas dos mesmos, dentre os quais incluem-se os compostos de fórmula (Ia).

#### Método A

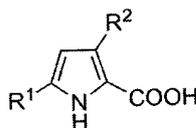
O método A representa um processo para a preparação de compostos de fórmula geral (Ia):



(Ia)

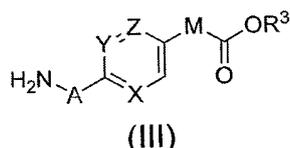
em que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , A, M, X, Y e Z têm o mesmo significado dado acima em conexão com o composto de fórmula (I), que compreende a reação de:

a) um composto de fórmula (II);



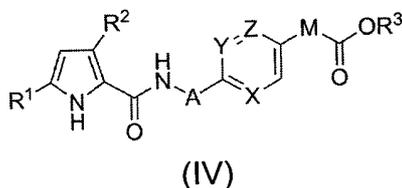
(II)

em que  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  têm o significado dado acima,  
b) um composto de fórmula (III),



em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> têm o significado dado acima, e R<sup>3</sup> é um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 5 c) pelo menos um reagente para a ativação do grupo carboxila; e  
 d) uma amina terciária, preferencialmente uma amina terciária selecionada dentre as aminas alifáticas cíclicas ou acíclicas com átomos de carbono C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> e aminas alcano-aromáticas com C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub> átomos de carbono, para obter um composto de fórmula geral (IV),



10 em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, M, X, Y e Z têm o significado dado acima, e reagindo o composto da fórmula (IV) obtido com uma mistura de cloridrato de hidroxilamina e fenolftaleína na presença de um excesso de metóxido de sódio  
 15 em metanol.

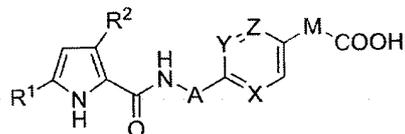
Para os objetivos da invenção, a mistura de reação feita dos quatro compostos a) a d) pode ser feita pela adição de um dos componentes à mistura formada pelos três outros componentes em um solvente orgânico e a uma temperatura na faixa de -85°C a +25°C, preferencialmente a temperaturas  
 20 próximas a 0°C. Após completar-se a adição, a mistura de reação é agitada até completar-se a reação, enquanto alcança a temperatura ambiente. Ao completar-se a formação de amida, o éster obtido seguindo o processo mencionado é adicionado à mistura de cloridrato de hidroxilamina e fenolftaleína na presença de um excesso de metóxido de sódio em metanol. Uma vez completa a reação, após  
 25 o tratamento correspondente, compostos de fórmula geral (Ia) são obtidos.

### Método B

O método B representa um processo para a preparação de compostos de fórmula geral (I), que compreende:

- 30 a) preparar um composto de fórmula geral (IV) conforme descrito no Método A;
- b) submeter o dito composto a uma reação de hidrólise, preferencialmente na presença de um hidróxido alcalino ou água, e um álcool e/ou um éter cíclico ou acíclico, em uma faixa de temperatura de 0°C a 100°C,

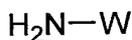
preferencialmente a temperaturas próximas à faixa de 50°C a 100°C, para produzir um composto de fórmula geral (V)



(V)

5 em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, M, X, Y e Z têm o significado dado acima em conexão com o composto de fórmula (I); e

c) reagir o dito composto de fórmula (V) com um composto de fórmula geral (VI)



(VI)

10

em que W tem o significado dado acima em conexão com o composto de fórmula (I);

na presença de um reagente para a ativação do grupo carboxila, um solvente orgânico e uma amina terciária, preferencialmente à temperaturas na

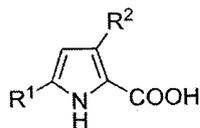
15

faixa de 0°C a +25°C.

### Método C

O método C representa um processo para a preparação de compostos de fórmula geral (I), que compreende a reação de uma mistura feita de:

a) um composto de fórmula geral (II)

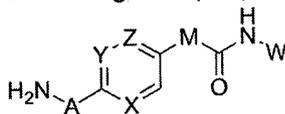


(II)

20

em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> têm o significado dado acima em conexão com o compostos de fórmula (I);

b) um composto de fórmula geral (VII)



(VII)

25

em que A, M, X, Y, Z e W têm o significado dado acima em conexão com o composto de fórmula (I);

c) pelo menos um reagente para ativação do grupo carboxila; e

d) uma amina terciária, preferencialmente uma amina terciária selecionada dentre as aminas alifáticas cíclicas e acíclicas com átomos de carbono C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> e aminas alcano-aromáticas com átomos de carbono C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>.

5 Para os objetivos da invenção, a mistura de reação feita dos quatro compostos a) a d) pode ser feita pela adição de um dos componentes à mistura formada pelos três outros componentes em um solvente orgânico e a uma temperatura na faixa de -85°C a +25°C, preferencialmente à temperaturas próximas a 0°C. Após completar-se a adição, a mistura de reação é agitada até  
10 completa a reação, após os métodos de isolamento e purificação correspondentes, compostos de fórmula geral (I) são obtidos.

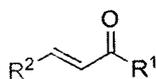
Os métodos A-C podem incluir etapas de proteção e desproteção de grupos funcionais, caso necessário. Grupos de proteção e métodos de proteção e desproteção são bem conhecidos daqueles com habilidades na técnica. Exemplos  
15 ilustrativos de tais grupos de proteção são descritos em Green T.W. et al. "Protective Groups in Organic Synthesis", 3a. Edição (1999), Ed. John Wiley & Sons.

De acordo com uma modalidade particular, quando da utilização de um grupo tritila (trifenilmetil) como um grupo de proteção tiol em qualquer um dos  
20 compostos da invenção, a reação de desproteção é executada preferencialmente pela reação com um silano trissubstituído, preferencialmente trietilsilano, um ácido, preferencialmente ácido trifluoroacético, um solvente orgânico adequado, preferencialmente diclorometano, e um sal de caráter básico, preferencialmente bicarbonato de sódio.

25 Como um elemento comum para os métodos A-C, o reagente ou grupo de reagentes para a ativação do grupo carboxila é preferencialmente cloreto de oxalila, diclorofosfato de fenila, cianofosfato de dietila (DEPC), ou o sistema 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) e *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC). Também, o solvente orgânico é preferencialmente um solvente orgânico polar, o  
30 mais preferencial é *N,N*-dimetilformamida ou 1,2-dimetoxietano, e a amina terciária é preferencialmente selecionada dentre trietilamina, piridina, *N*-metilpirrolidina ou *N*-metilmorfolina.

A preparação dos compostos de fórmula (II) descritos acima é desempenhada por um processo que compreende reagir uma misturada formada  
35 por:

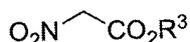
a) um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado com a seguinte fórmula (VIII):



(VIII)

5 em que  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  têm os significados dados acima em conexão com o composto de fórmula (I);

b) um éster de ácido nitroacético de fórmula geral (IX):

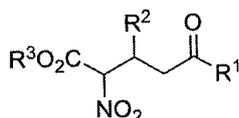


(IX)

10 em que  $\text{R}^3$  tem o significado dado acima em conexão com o composto de fórmula (III) ou (IV); e

c) uma amina primária, secundária ou terciária, ou uma base inorgânica; preferencialmente uma amina terciária alifática ou mono-saturada cíclica ou acíclica, mais preferencialmente, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), *N*-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), ou misturas do mesmo.

A mistura resultante é agitada a uma temperatura na faixa de 50°C a 100°C. Uma vez completa a reação, o produto resultante, compreendendo uma mistura de diastereômeros de  $\alpha$ -nitro- $\delta$ -oxo-éster de fórmula geral (X):



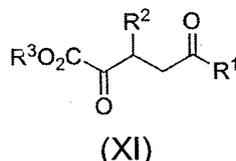
(X)

20

em que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  têm o significado dado acima, pode ser oxidado para um composto de fórmula geral (XI). Em uma modalidade particular, a etapa de oxidação é desempenhada na presença de permanganato de potássio, dimetildioxirano, peroxomonossulfato de potássio (Oxone<sup>TM</sup>), cloreto de titânio (III), ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), cloreto de cromo (III) recém-preparado ou misturas dos mesmos. Em uma modalidade preferencial, o composto de fórmula geral (X) é tratado com um excesso de metóxido de sódio em metanol ou etóxido de sódio em etanol a uma temperatura na faixa de -25°C a +50°C, preferencialmente a temperaturas próximas a +25°C. O nitronato assim obtido é hidrolisado na presença de um ácido forte e um solvente prótico a uma temperatura na faixa de -85°C a 0°C, preferencialmente a temperaturas próximas a -25°C. Para os objetivos da invenção, uma modalidade preferencial refere-se ao

30

uso de metanol e ácido sulfúrico para produzir  $\alpha,\delta$ -dioxo-ésteres de fórmula geral (XI):



5 em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  têm o significado dado acima.

10  $1H$ -Pirrol-2-ácidos carboxílicos de fórmula geral (II) são obtidos pelo tratamento de ésteres de fórmula (XI) descritos anteriormente com hidróxido de amônio ou um sal de amônio de um ácido carboxílico alifático de menos que 5 átomos de carbono na presença de ácido acético em uma temperatura na faixa de 25°C a 100°C, e hidrólise subsequente, preferencialmente na presença de um hidróxido alcalino, água, um álcool ou um éter cíclico ou acíclico, a uma temperatura entre 0°C e 100°C, preferencialmente a temperaturas próximas à faixa de 50°C a 100°C produzindo, após o tratamento correspondente, os compostos de fórmula geral (II).

15 Outro aspecto da presente invenção refere-se a um composto de fórmula geral (I) ou um sal, solvato ou pró-droga do mesmo, para uso como um medicamento.

20 Outro aspecto da presente invenção refere-se a um composto de fórmula geral (I) ou um sal, solvato ou pró-droga do mesmo, para uso como um medicamento para o tratamento de câncer.

Outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula geral (I) ou um sal, solvato ou pró-droga do mesmo, na preparação de um medicamento para o tratamento de câncer.

25 Em uma modalidade particular, o câncer é selecionado dentre o câncer de mama, leucemia mielógena (ou mieloide) crônica (LMC), câncer colorrectal, fibrosarcoma, câncer gástrico, glioblastoma, câncer de rim, câncer de fígado, câncer de pulmão, melanoma, câncer nasofaríngeo, câncer oral, mieloma múltiplo ortotópico, osteossarcoma, câncer de ovário, câncer pancreático e câncer de próstata.

30 O mecanismo de ação dos compostos de fórmula (I) é explicado por suas propriedades antagonistas contra a histona deacetilase envolvidas no regulamento dos processos relacionados à apoptose, crescimento celular, progressão do tumor, metástase do câncer, adesão celular e outros. Essas propriedades evitam a ligação das HDACs a seus ligantes naturais, que podem

ser histonas ou proteínas citoplasmáticas tais como a tubulina, bem como sua ativação catalítica normal, especificamente a deacetilação de resíduos de lisina  $\epsilon$ -N-acetil presentes nessas proteínas.

5 Outro aspecto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de fórmula geral (I) ou um sal, solvato ou pró-droga do mesmo, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

10 Os compostos da presente invenção podem ser utilizados com pelo menos outra droga para prover uma terapia de combinação. Essa outra droga ou drogas podem ser parte da mesma composição, ou podem ser providas como uma composição separada e podem ser administradas ao mesmo tempo ou em momentos diferentes.

15 O termo "tratamento" ou "tratar" no contexto deste documento significa a administração de um composto ou uma formulação da invenção para evitar, melhorar ou eliminar a doença ou um ou mais sintomas associados a essa doença. "Tratamento" também engloba a prevenção, melhoria ou eliminação de seqüela fisiológica da doença.

20 O termo "excipiente" refere-se um veículo, diluente ou adjuvante que é administrado com o ingrediente ativo. Tais excipientes farmacêuticos podem ser líquidos estéreis, tais como água e óleos, incluindo aqueles de origem de petróleo, animal, vegetal ou sintética, tais como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e similares. Água ou soluções aquosas salinas e dextrose aquosa e glicerol, particularmente para soluções injetáveis, são preferencialmente utilizadas como veículos. Veículos farmacêuticos adequados  
25 são descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin, 1995.

Exemplos de composições farmacêuticas incluem qualquer composição sólida (comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos, etc.) ou composição líquida (soluções, suspensões ou emulsões) para administração oral, tópica ou parenteral.

30 Em uma modalidade preferencial, as composições farmacêuticamente aceitáveis são na forma de apresentação oral. Formas farmacêuticas adequadas para administração oral podem ser comprimidos e cápsulas e podem conter excipientes convencionais conhecidos na técnica, tal como aglutinantes, por exemplo, xarope, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto ou polivinilpirrolidona; preenchantes, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho,  
35 fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes para a preparação de

comprimidos, por exemplo, estearato de magnésio; desintegrantes, por exemplo, amido, polivinilpirrolidona, amido glicolato de sódio ou celulose microcristalina; ou agentes umidificantes farmacêuticamente aceitáveis tais como lauril sulfato de sódio.

5 Composições orais sólidas podem ser preparadas por métodos convencionais de mistura, preenchimento ou preparação de comprimidos. Operações de mistura repetidas podem ser utilizadas para distribuir o ingrediente ativo em todas as composições que usam grandes quantidades de preenchimentos. Tais operações são convencionais na técnica. Os comprimidos  
10 podem ser preparados, por exemplo, por granulação úmida ou seca e podem ser opcionalmente revestidos por métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal, particularmente utilizando um revestimento entérico.

Composições farmacêuticas podem também ser adaptadas para administração parenteral, tal como soluções estéreis, suspensões ou produtos  
15 liofilizados na forma unitária de dosagem apropriada. Excipientes adequados tais como preenchimentos, agentes tampões ou surfactantes podem ser utilizados.

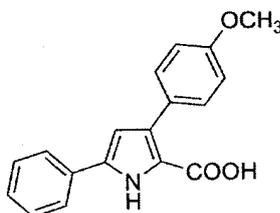
As formulações mencionadas serão preparadas utilizando métodos padrões tais como aqueles descritos ou referidos nas Farmacopeias Espanhola e  
20 Norte-Americana e textos de referência semelhantes.

Em geral, a quantidade efetiva de um composto da invenção a ser administrado dependerá da eficácia relativa do composto escolhido, da  
25 severidade do distúrbio em tratamento e do peso do paciente. No entanto, os compostos ativos normalmente serão administrados uma ou mais vezes ao dia, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 vezes diariamente, com doses diárias totais típicas na faixa de 0.01 a 1,000 mg/kg/dia.

A fim de facilitar o entendimento das ideias anteriores, alguns exemplos de modalidade da presente invenção são descritos abaixo. Esses exemplos são meramente ilustrativos.

### Exemplos

30 **Exemplo 1:** *Preparação de 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-ácido carboxílico, com a seguinte fórmula estrutural:*

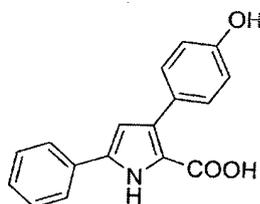


Uma solução de (2E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (5g, 20.98mmol) e nitro-acetato de etila (2.32ml, 20.98mmol) em trietilamina (8.77ml, 62.94mmol) foi agitada a 75°C por 4h. Acetato de etila (500ml) foi adicionado e a solução obtida foi lavada com HCl 1N (4 x 250ml), secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada sob pressão reduzida, para obter 7.21g de 3-(4-metoxifenil)-2-nitro-5-oxo-5-fenilpentanoato de etila.

A esse material, uma solução de 0.5M de metóxido de sódio em metanol (58.2ml) foi adicionada e a mistura foi agitada por 4h. Então, foi despejada sobre um mistura de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (12ml) e MeOH (59ml) a -20°C. A mistura resultante foi agitada a -20°C por 5 minutos, e então se permitiu que alcançasse a temperatura ambiente. H<sub>2</sub>O (50ml) foi adicionado, metanol foi removido sob pressão reduzida e a solução aquosa resultante foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 1000ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH (2 x 360ml, 1% de solução aquosa) e com NaCl (2 x 360ml, solução aquosa saturada), secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada sob pressão reduzida, para obter 5.14g de 3-(4-metoxifenil)-2,5-dioxo-5-fenilpentanoato de etila.

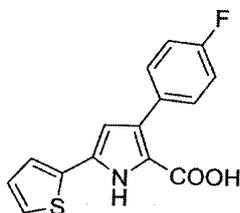
A esse material, acetato de amônio (4.53g, 11.75mmol) e ácido acético glacial (7.2ml) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 75°C por 1h. Após alcançar a temperatura ambiente, acetato de etila (800ml) foi adicionado e a solução resultante foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (3 x 200ml, solução aquosa saturada), secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada sob pressão reduzida, para obter 3.28g de 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxilato de etila. Esse material foi dissolvido em etanol (105ml) e éter dimetílico etilenoglicol (3ml) e 10% de NaOH (38.4ml, solução aquosa) foram adicionados gota a gota. A mistura resultante foi agitada sob refluxo e o progresso da reação foi monitorado por TLC. Uma vez completa a reação, o etanol foi removido sob pressão reduzida e a solução aquosa resultante foi resfriada a 0°C, neutralizada com HCl 6N e extraída com acetato de etila (3 x 100ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas sob pressão reduzida, para obter 2.86g de 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-ácido carboxílico: Produção 41%; m.p. 198°C (dec.); IR 3467, 1643 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.72 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.38 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.26 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.69 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (s<sub>b</sub>, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 162.5, 157.9, 134.4, 131.3, 131.2, 130.3, 128.6, 127.9, 127.0, 125.1, 119.8, 113.0, 112.9, 109.3, 55.0, 54.9.

**Exemplo 2:** *Preparação de 3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-ácido carboxílico, com a seguinte fórmula estrutural:*



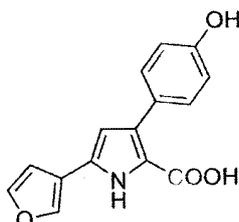
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 1 a partir de (2E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona, produzindo o composto do título. 3-(4-Hidroxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-ácido carboxílico: Produção 53%; m.p. 192-193°C; IR 3466, 3321, 1644, 1504, 1252, 1142, 804, 747  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 12.14 (s<sub>b</sub>, 1H), 11.63 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 162.0, 156.2, 134.9, 132.4, 131.2, 130.4, 128.5, 127.1, 126.1, 125.2, 118.7, 114.4, 109.4.

**Exemplo 3:** *Preparação de 3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-ácido carboxílico, com a seguinte fórmula estrutural:*



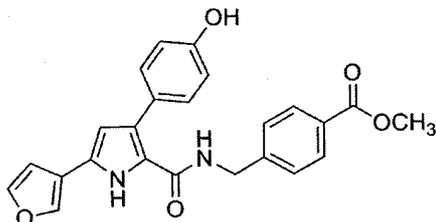
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 1 a partir de (2E)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-tienil)prop-2-en-1-ona, produzindo o composto do título. 3-(4-Fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-ácido carboxílico: Produção 56%; m.p. 194-195°C; IR 3425, 1635, 1380  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.92 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5 Hz, J' = 5.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 4H), 6.41 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 163.2, 161.5, 161.2, 145.0, 134.1, 132.8, 130.9, 130.8, 129.5, 129.4, 128.5, 127.8, 126.9, 115.4, 115.3, 113.8, 108.1.

**Exemplo 4:** *Preparação de 5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-ácido carboxílico:*



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 1 a partir de (2E)-1-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona, produzindo o composto do título. 5-(3-Furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-ácido carboxílico: Produção 52%; m.p. 154-156°C; IR 3431, 3326, 1652, 1507, 1252, 1145, 782  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 11.47 (s, 1H), 9.31 (s<sub>b</sub>, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 163.1, 156.0, 143.6, 139.1, 136.6, 132.1, 130.3, 127.0, 126.4, 118.2, 114.4, 109.0, 108.9.

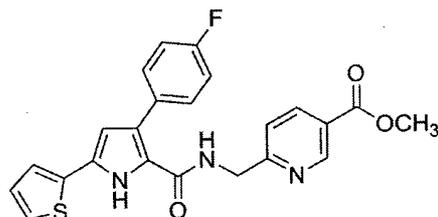
**Exemplo 5:** Preparação de 4-[[[5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]benzoato de metila:



Uma solução de 5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (1.45g, 5.5mmol) e cloridrato de 4-(aminometil)benzoato de metila (1.10g, 5.5mmol) em DMF (27.5ml) foi resfriada a 0°C. Trietilamina (4.22ml, 30.25mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.81g, 6.0mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (1.17g, 6.0mmol) e N-metilmorfolina (0.61ml, 5.5mmol) foram adicionados subsequentemente, e a mistura foi agitada por 2h a 0°C, e por um adicional de 96h à temperatura ambiente. Acetato de etila (400ml) foi adicionado, e a solução obtida foi lavada com água (75ml),  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  1N (75ml, solução aquosa saturada), água (75ml),  $\text{NaHCO}_3$  (75ml, solução aquosa saturada), e  $\text{NaCl}$  (75ml, solução aquosa saturada), secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada sob pressão reduzida, para obter 1.43g (3.47mmol) de 4-[[[5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]benzoato de metila: Produção 63%; m.p. 223-224°C; IR 3390, 3321, 1700, 1616, 1532, 1272  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 11.51 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (t<sub>b</sub>, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H),

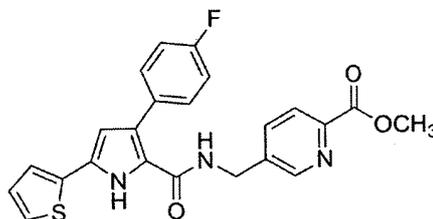
6.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.38 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 166.0, 161.2, 156.3, 145.0, 143.6, 138.5, 129.9, 129.1, 128.1, 127.5, 127.4, 126.0, 125.9, 121.3, 118.2, 115.1, 108.7, 108.3, 51.9, 42.1.

- 5 **Exemplo 6:** *Preparação de 6-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]nicotinato de metila:*



10 Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 5 a partir de 3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-ácido carboxílico e cloridrato de 6-(aminometil)nicotinato de metila, produzindo o composto do título. 6-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]nicotinato de metila: Produção 91%; m.p. 174-176°C; IR 3378, 3245, 1723, 1618, 1505, 1433, 1218, 1113, 843  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.45 (s<sub>b</sub>, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.21 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J' = 2.1$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J' = 5.4$  Hz, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.06 (dd,  $J = 5.0$  Hz,  $J' = 3.7$  Hz, 1H), 6.88 (t<sub>b</sub>,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 165.9, 162.9, 161.0, 157.9, 150.0, 142.4, 138.7, 138.3, 136.7, 130.8, 128.6, 128.0, 127.6, 127.2, 122.6, 122.4, 119.3, 116.2, 116.0, 109.1, 51.5, 48.7.

- 20 **Exemplo 7:** *Preparação de 5-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]piridina-2-carboxilato de metila:*

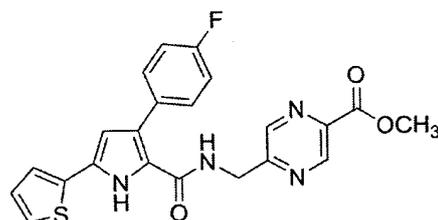


25 Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 5 a partir de 3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-ácido carboxílico e cloridrato 5-(aminometil)piridina-2-carboxilato de metila, produzindo o composto do título. 5-[[[3-(4-Fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]piridina-2-carboxilato de metila: Produção 66%; m.p. 174-175°C; IR 3398, 3255, 1733, 1643, 1541, 1432, 1258, 1121  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.59 (s<sub>b</sub>, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (dd,

J = 8.0 Hz, J' = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 5.3 Hz, J' = 2.1 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 5.1 Hz, J' = 1.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 3.6 Hz, J' = 1.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 5.0 Hz, J' = 3.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.01 (t<sub>b</sub>, J = 5.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, CDCl<sub>3</sub>)

5 165.6, 163.8, 161.8, 161.4, 149.1, 147.3, 137.9, 136.2, 134.3, 131.4, 131.3, 131.2, 129.7, 128.1, 127.6, 125.2, 124.8, 123.5, 121.6, 116.5, 116.3, 110.4, 53.1, 40.8.

**Exemplo 8:** Preparação de 5-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]pirazina-2-carboxilato de metila:

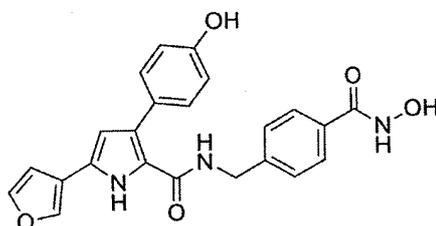


10 Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 5 a partir de 3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-ácido carboxílico e cloridrato 5-(aminometil)piridina-2-carboxilato de metila, produzindo o composto do título. 5-[[[3-(4-Fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]pirazina-2-carboxilato de metila: Produção 76%; <sup>1</sup>H-NMR

15 (500 MHz, δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 9.47 (s<sub>b</sub>, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3 Hz, J' = 5.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 4.5 Hz, J' = 4.1 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H).

**Exemplo 9:** Preparação de 5-(3-furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:

20



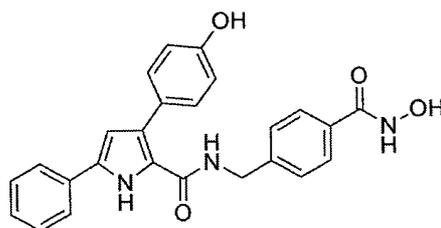
Para uma solução de cloridrato de hidroxilamina (0.48g, 7.5mmol) e fenolftaleína (1mg) em metanol (1.25ml) sob atmosfera inerte, uma alíquota de metóxido de sódio em metanol (retirada de uma solução de 2.70g, 50mmol de metóxido de sódio em 10ml de metanol) foi adicionada gota a gota até que uma cor rosada permanente fosse observada. 4-[[[5-(3-Furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]benzoato de metila (0.52g, 1.25mmol) e metóxido de sódio em metanol (12.5mmol, 2.46ml da solução preparada anteriormente) foram subsequentemente adicionados. A mistura de reação foi agitada por 26h, a

25

formação de um precipitado denso sendo observada. Água (3ml) foi adicionada, e essa solução foi acidificada com ácido acético glacial e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10ml). As frações orgânicas combinadas foram secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas sob pressão reduzida, para obter 0.49g de 5-(3-furil)-N-{4-

5 [(hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:  
 Produção 94%; m.p. 159-160°C; IR 3406, 3243, 1626, 1526, 1268 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.50 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (t<sub>b</sub>, 1H), 7.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 164.0, 161.2, 156.3, 143.6, 142.6, 138.5, 131.2, 129.9, 127.4, 127.1, 126.8, 125.9, 121.3, 118.2, 115.1, 108.7, 108.3, 42.0.

**Exemplo 10:** Preparação de N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:

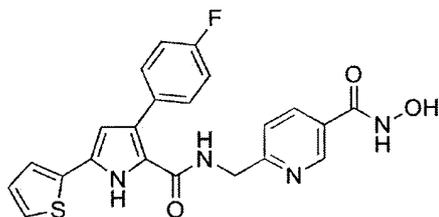


15

Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9 a partir de 4-[[[3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metila, produzindo o composto do título.

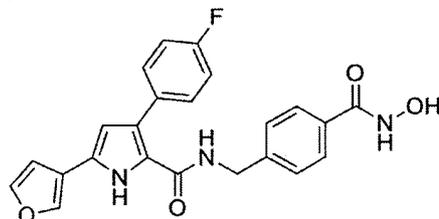
20 N-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida: Produção 69%; m.p. 139-141°C; IR 3407, 3251, 1627, 1527, 1494, 1260 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.48 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H);  
 25 <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 164.1, 161.2, 156.2, 142.7, 141.1, 132.9, 131.6, 129.9, 128.7, 128.6, 127.2, 126.8, 126.7, 125.0, 124.6, 122.4, 114.8, 108.4, 42.1.

**Exemplo 11:** Preparação de 6-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]metil]-N-hidroxinicotinamida:



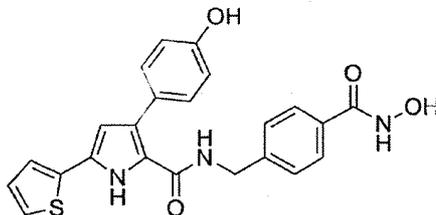
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9 a partir de 6-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]nicotinato de metila, produzindo o composto do título. 6-[[[3-(4-Fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]-N-hidroxinicotinamida: Produção 96%; m.p. 151-152°C; IR 3406, 3202, 1620, 1547, 1504  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.80 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.54 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J' = 5.8$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.10 (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J' = 3.7$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 162.6, 162.2, 161.0, 160.9, 160.2, 147.2, 135.2, 134.4, 131.6, 131.5, 130.9, 130.8, 128.0, 127.9, 127.3, 126.9, 124.5, 123.3, 122.4, 120.9, 114.8, 114.6, 108.7, 44.2.

**Exemplo 12:** Preparação de 3-(4-fluorofenil)-5-(3-furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-1H-pirrol-2-carboxamida:



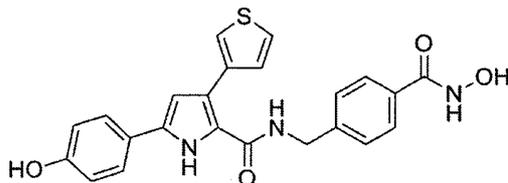
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9 a partir de 4-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(3-furil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]benzoato de metila, produzindo o composto do título. 3-(4-Fluorofenil)-5-(3-furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-1H-pirrol-2-carboxamida: Produção 72%; m.p. 162-164°C; IR 3427, 3378, 3206, 1627, 1538, 1293, 1012  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.70 (s, 1H), 11.20 ( $s_b$ , 1H), 9.04 ( $s_b$ , 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 ( $t_b$ ,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.48 (dd,  $J = 8.3$  Hz,  $J' = 5.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.14 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.41 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 164.0, 161.9, 161.0, 160.0, 143.7, 142.7, 138.5, 131.9, 131.8, 131.2, 130.6, 130.6, 127.2, 126.8, 126.5, 125.9, 121.8, 118.1, 114.7, 114.6, 108.7, 108.2, 42.1.

**Exemplo 13:** *Preparação de N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*



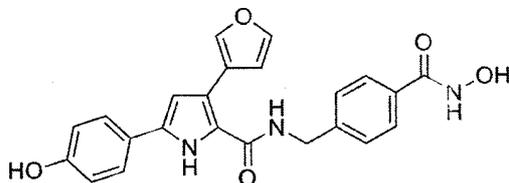
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente  
 5 semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. N-{4-  
 [(Hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-  
 carboxamida: Produção 64%; m.p. 171-172°C; IR 3415, 3255, 1639, 1545, 1503,  
 1260 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.66 (s, 1H), 11.14 (s<sub>b</sub>, 1H),  
 9.35 (s<sub>b</sub>, 1H), 8.95 (s<sub>b</sub>, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.49  
 10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J =  
 7.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 4.9 Hz, J' = 3.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.36  
 (s, 1H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 161.0,  
 156.2, 142.6, 134.6, 131.2, 129.9, 128.0, 127.8, 127.7, 127.1, 126.7, 125.6, 124.1,  
 122.9, 122.0, 114.9, 108.4, 42.1.

15 **Exemplo 14:** *Preparação de N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente  
 semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. N-{4-  
 20 [(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1H-pirrol-2-  
 carboxamida: Produção 97%; m.p. 121-122°C; IR 3373, 3199, 1652, 1612, 1536,  
 1501, 1270 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.24 (s, 1H), 11.15 (s,  
 1H), 9.51 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.6 Hz, J' =  
 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H),  
 25 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.49 (d,  
 J = 5.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 164.0, 161.0, 156.7, 142.8,  
 135.9, 133.6, 131.3, 129.1, 127.2, 126.8, 126.1, 124.5, 123.6, 122.6, 121.9, 121.4,  
 115.4, 106.9, 42.1.

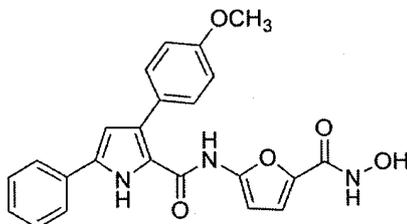
**Exemplo 15:** *Preparação de 3-(3-furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. 3-(3-Furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:

Produção 92%; m.p. 122-123°C; IR 3390, 3245, 1655, 1614, 1539, 1264 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.15 (s, 2H), 9.53 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.29 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 164.0, 160.7, 156.8, 142.9, 142.2, 140.9, 133.9, 131.3, 129.3, 127.2, 126.9, 126.1, 122.6, 120.9, 120.3, 119.6, 115.5, 111.4, 106.3, 42.0.

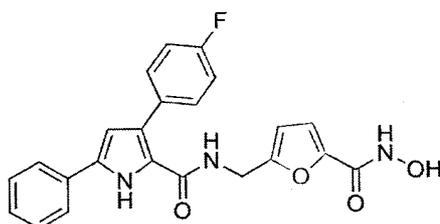
**Exemplo 16:** *Preparação de N-{5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:*



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. N-{5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:

Produção 74%; m.p. 160-162°C; IR 3344, 3210, 1638, 1525, 1247, 1035 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.65 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.85 (sb, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.36 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 158.1, 156.8, 149.1, 137.5, 134.1, 131.6, 131.2, 130.1, 128.7, 127.6, 127.3, 124.6, 120.5, 113.2, 109.2, 94.6, 55.0, 54.8.

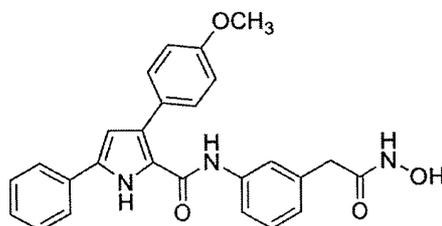
**Exemplo 17:** *Preparação de 3-(4-fluorofenil)-N-{5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furil}metil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:*



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. 3-(4-Fluorofenil)-N-({5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furil}metil)-5-fenil-1H-pirrol-2-

5 carboxamida: Produção 78%; m.p. 152-153°C; IR 3408, 3239, 1635, 1527, 1493, 1214, 1041  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.62 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.18 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.54 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 5.7, 2H), 7.41 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.41 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 161.9, 160.7, 160.0, 156.5, 154.5, 10  
145.0, 133.1, 131.8, 131.8, 131.4, 130.6, 130.6, 128.6, 127.7, 126.9, 124.6, 122.5, 114.5, 114.3, 113.5, 108.6, 108.4, 35.7.

**Exemplo 18:** Preparação de N-{3-[2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:

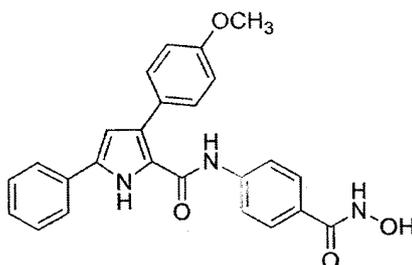


15

Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. N-{3-[2-(Hidroxiamino)-2-oxoetil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:

Produção 82%; m.p. 205-206°C; IR 3431, 3369, 3202, 1645, 1553, 1448, 1256  
20  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.75 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (s, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ )  
25 166.8, 159.5, 158.0, 139.0, 136.4, 133.2, 131.5, 129.7, 128.6, 128.3, 127.7, 126.9, 124.6, 123.9, 122.9, 120.1, 117.8, 113.5, 108.3, 55.0, 36.5.

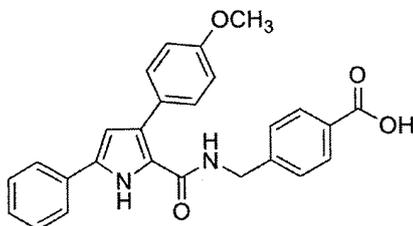
**Exemplo 19:** Preparação de N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. *N*-[4-[(hidroxiamino)carbonil]fenil]-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida:

- 5 Produção 95%; m.p. 234-235°C; IR 3349, 3247, 1637, 1528, 1438, 1245 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.84 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.93 (s<sub>b</sub>, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d<sub>b</sub>, J = 1.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 163.9, 159.8, 158.1, 141.7, 133.6, 131.4, 129.8, 129.1, 128.7, 127.6, 127.1, 127.0, 124.7, 122.7, 118.7, 113.5, 108.4, 55.0.

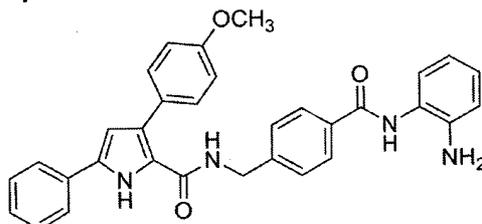
**Exemplo 20:** *Preparação de ácido 4-[[[3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]benzoico:*



- 15 Para uma solução de 4-[[[3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]benzoato de metila (1.5g, 3.41mmol) dissolvida em etanol (85ml) e éter dimetílico etilenoglicol (3.41ml), 10% de NaOH (34.1ml, solução aquosa) foi adicionado gota a gota. A mistura resultante foi agitada sob refluxo e o progresso da reação foi monitorado por TLC. Uma vez completa a reação, o etanol foi removido sob pressão reduzida e a solução aquosa resultante foi resfriada a 0°C, neutralizada com HCl 6N e extraída com acetato de etila (3 x 100ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas sob pressão reduzida, para obter 1.26g de ácido 4-[[[3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]benzoico: Produção 88%;
- 20 m.p. 260°C (dec); IR 3408, 3268, 1684, 1525, 1496, 1264 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.57 (s, 1H), 8.00 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46-7.35 (m, 7H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J

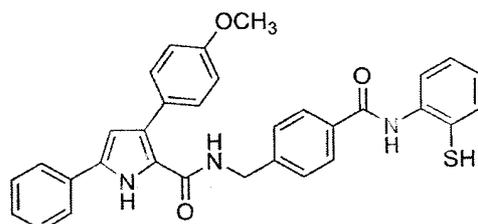
= 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 167.1, 160.9, 157.9, 144.8, 133.0, 131.5, 130.1, 129.2, 128.8, 128.5, 128.0, 127.3, 126.7, 124.6, 122.3, 113.1, 108.5, 55.0, 42.0.

5 **Exemplo 21:** *Preparação de N-(4-[[[(2-aminofenil)amino]carbonil]benzil]-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:*



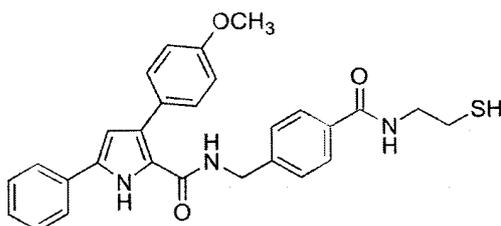
Uma solução de ácido 4-[[[(3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il] carbonil)amino]metil]benzoico (0.213g, 0.5mmol) e fenilenodiamina (0.108g, 1.0mmol) em DMF (10ml) foi resfriada a 0°C. Trietilamina (0.40ml, 2.87mol), 1-hidroxi-benzotriazol (0.101g, 0.75mmol) e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0.144g, 0.75mmol) foram adicionados subsequentemente, e a mistura foi agitada por 2h a 0°C, e por um adicional de 96h à temperatura ambiente. Acetato de etila (40ml) foi adicionado, e a solução obtida foi lavada com água (7ml), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1N (7ml, solução aquosa), água (7ml), NaHCO<sub>3</sub> (7ml, solução aquosa saturada), e NaCl (7ml, solução aquosa saturada), secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada sob pressão reduzida, para obter 0.142g (0.27mmol) de N-(4-[[[(2-aminofenil)amino]carbonil]benzil]-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida: Produção 55%; m.p. 142-143°C (dec); IR 3407, 3296, 1627, 1530, 1493, 1246 cm<sup>-1</sup>;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 11.54 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 6H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 8.0 Hz, J' = 1.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 7.9 Hz, J' = 1.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.60 (dt, J = 7.5 Hz, J' = 1.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 165.0, 161.1, 157.9, 143.0, 142.9, 133.1, 132.9, 131.5, 129.9, 128.6, 127.9, 127.8, 127.7, 127.1, 126.7, 126.6, 126.4, 124.5, 123.3, 122.6, 116.2, 116.1, 113.4, 108.3, 55.0, 42.1.

**Exemplo 22:** *Preparação de 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-N-(4-[[[(2-sulfanilfenil)amino]carbonil]benzil]-1H-pirrol-2-carboxamida:*



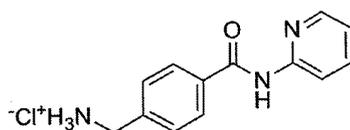
Para uma solução de diclorofosfato de fenila (0.1ml, 0.625mmol) em DMF (0.1ml) a 0°C sob atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução de ácido 4-[[[3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico (0.206g, 0.5mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5ml), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. 2-(Tritil-sulfanil)anilina (0.404g, 1.0mmol) e trietilamina (4.17ml, 30mmol) foram adicionados subsequentemente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16h. Acetato de etila (40ml) foi adicionado, e a solução obtida foi lavada com HCl 0.1N (3 x 7ml), água (7ml), e NaOH 1N (3 x 7ml), secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada sob pressão reduzida. Esse material foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml), e resfriado a 0°C. Ácido trifluoroacético (0.49ml, 6.4mmol) e trietilsilano (0.09ml, 0.55mmol) foram adicionados subsequentemente, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2h. NaHCO<sub>3</sub> (7.7ml, solução aquosa saturada) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 30 min. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15ml). As frações orgânicas combinadas foram secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas sob pressão reduzida, para obter 0.216g (0.404mmol) de 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-N-(4-[[[2-sulfanilfenil]amino]carbonil]benzil)-1H-pirrol-2-carboxamida: Produção 81%; m.p. 134-135°C; IR 3407, 3384, 3233, 1681, 1638, 1525, 1493, 1249 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 10.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 8.3 Hz, J' = 1.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 6H), 7.34 – 7.20 (m, 4H), 6.97-6.90 (m, 3H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 165.4, 161.2, 158.0, 143.5, 135.9, 133.5, 133.0, 132.3, 131.6, 129.9, 128.7, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 127.1, 126.9, 126.8, 124.6, 123.9, 122.6, 114.0, 113.4, 108.3, 55.0, 42.2.

**Exemplo 23:** Preparação de 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-N-(4-[[[2-sulfaniletíl]amino]carbonil]benzil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 22 a partir de ácido 4-[[[3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico e cloridrato de 2-(tritol-sulfanil)etanamina, produzindo o composto do título. 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-N-(4-[[[2-sulfaniletil)amino]carbonil]benzil)-1H-pirrol-2-carboxamida: Produção 70%; m.p. 131-132°C; IR 3396, 3280, 1635, 1524, 1499, 1246  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.99 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 5H), 2.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 167.7, 161.7, 159.6, 142.4, 134.6, 133.4, 131.6, 130.8, 129.6, 129.2, 128.7, 128.5, 128.3, 127.7, 127.6, 124.9, 122.3, 114.7, 109.8, 55.6, 43.1, 39.5, 38.4, 29.9.

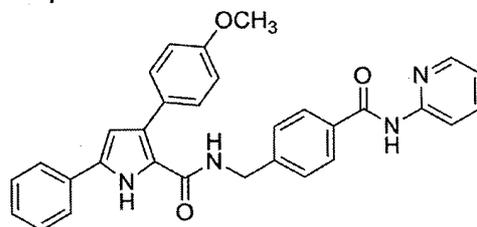
**Exemplo 24:** *Preparação de cloridrato de 4-(aminometil)-N-piridina-2-il-benzamida:*



Para uma solução de ácido 4-[[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]benzoico (0.75g, 3mmol) em tolueno (12ml) sob atmosfera inerte, foram adicionados DMF anidro (0.03ml), piridina (1.5ml, 18.62mmol) e cloreto de oxalila (0.52ml, 6mmol), e a mistura resultante foi agitada por 6h, sendo observada a formação de um precipitado. Esse precipitado foi filtrado e lavado com tolueno. Os filtrados combinados foram secados com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporados sob pressão reduzida, para obter o cloreto ácido correspondente. Esse sólido foi dissolvido em piridina (9.3ml, 115mmol) sob atmosfera inerte, e 2-aminopiridina (0.31g, 3.3mmol) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada por 16h.  $\text{CHCl}_3$  (100ml) foi adicionado e a solução resultante foi lavada com  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 15ml, solução aquosa saturada) e  $\text{NaCl}$  (3 x 15ml, solução aquosa saturada), secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada sob pressão reduzida. O material obtido foi dissolvido em metanol (100ml) e a solução resultante foi resfriada a 0°C.  $\text{HCl}$  6N (7.5ml) foi adicionado, e

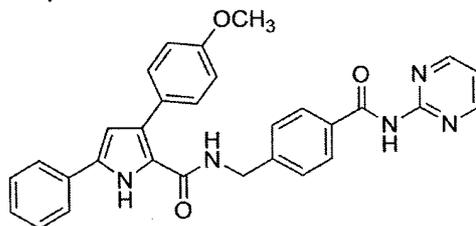
a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16h. A solução foi concentrada *in vacuo* para prover 0.406g (1.54mmol) de cloridrato de 4-(aminometil)-*N*-piridina-2-il-benzamida: Produção 51%; m.p. 258-259°C; IR 3442, 3303, 1672, 1609, 1571, 1437, 1249  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 10.89 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 8.39 – 8.31 (m, 3H), 8.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.0$ , 2H), 7.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.0$ , 2H), 7.21 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 165.9, 150.6, 144.7, 141.1, 138.5, 133.0, 128.8, 128.3, 120.2, 115.6, 41.7.

**Exemplo 25:** Preparação de 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-*N*-{4-[(piridina-2-ilamino)carbonil]benzil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



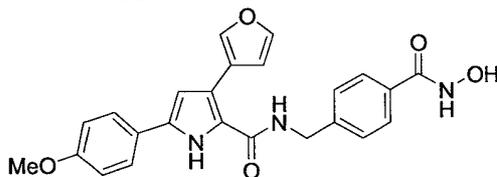
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 5 a partir de 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-ácido carboxílico e cloridrato de 4-(aminometil)-*N*-piridina-2-il-benzamida, produzindo o composto do título. 3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-*N*-{4-[(piridina-2-ilamino)carbonil]benzil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Produção 71%; m.p. 196°C (dec.); IR 3402, 3239, 1623, 1536, 1432, 1304, 1246  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.77 (dt,  $J = 7.0$  Hz,  $J' = 1.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.45 – 7.27 (m, 7H), 7.07 (ddd,  $J = 7.3$  Hz,  $J' = 5.0$  Hz,  $J'' = 0.8$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.49 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.13 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 165.7, 161.6, 159.7, 151.9, 148.1, 143.0, 138.8, 134.7, 133.6, 131.6, 130.9, 129.2, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 125.0, 122.4, 120.1, 114.7, 109.9, 55.6, 43.1.

**Exemplo 26:** Preparação de 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-*N*-{4-[(pirimidin-2-ilamino)carbonil]benzil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



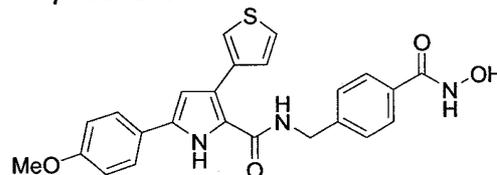
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 5 a partir de 3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-ácido carboxílico e cloridrato de 4-(aminometil)-N-pirimidin-2-il-benzamida, produzindo o composto do título. 3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-N-{4-[(pirimidin-2-ilamino)carbonil]benzil}-1H-pirrol-2-carboxamida: Produção 58%; m.p. 190-191°C; IR 3396, 3251, 1623, 1571, 1525, 1429, 1243  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.72 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 3H), 7.57 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.44-7.23 (m, 6H), 7.06 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.49 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.12 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 164.9, 161.6, 159.7, 158.7, 158.2, 143.1, 134.7, 133.6, 131.6, 130.9, 129.2, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 125.0, 122.3, 117.1, 114.7, 109.9, 55.6, 43.1.

**Exemplo 27:** Preparação de 3-(3-furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 75%; m.p. 189-190°C; IR 3390, 3292, 1626, 1600, 1534, 1435, 1258  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.33 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.53 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 164.1, 160.8, 158.52, 142.9, 142.2, 141.0, 133.5, 131.3, 127.2, 126.9, 126.0, 124.1, 121.3, 120.4, 119.6, 114.2, 111.4, 106.8, 55.2, 42.1.

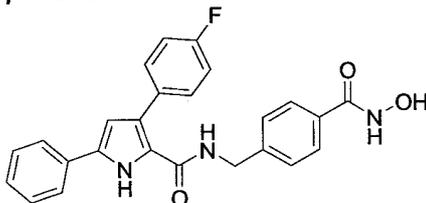
**Exemplo 28:** Preparação de N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-metoxifenil)-3-(3-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 70%; m.p. 185 (dec.)°C; IR 3384, 3303, 1619, 1612, 1530, 1434, 1254  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.42 (s, 1H), 8.27 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.80 (s,

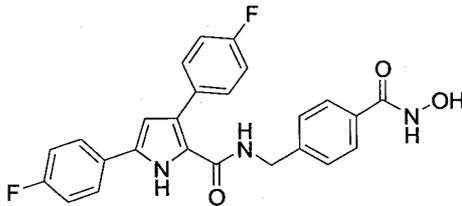
1H), 7.73 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J' = 4.0$  Hz, 4H), 7.49 – 7.35 (m, 4H), 6.99 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.49 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 164.1, 161.2, 158.5, 142.9, 135.9, 133.3, 131.3, 129.2, 127.3, 126.9, 126.1, 124.7, 124.3, 123.8, 122.1, 121.9, 114.2, 107.5, 55.2, 42.2.

5 **Exemplo 29:** *Preparação de 3-(4-fluorofenil)-N-{4-[(hidroxiamino) carbonil]benzil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:*



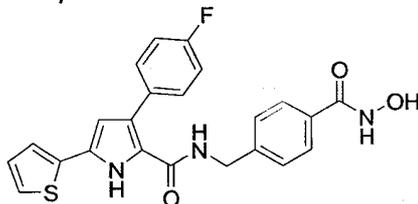
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção  
10 85%; m.p. 215-216°C; IR 3404, 3296, 1619, 1614, 1523, 1439, 1258  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 11.85 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.80 (t,  $J = 8.9$  Hz, 4H), 7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 4H), 7.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 164.9, 161.8,  
15 146.4, 143.7, 143.4, 134.4, 132.3, 132.1, 130.3, 130.2, 129.7, 128.3, 128.0, 127.8, 126.8, 125.6, 125.3, 123.9, 109.1, 43.2.

**Exemplo 30:** *Preparação de 3,5-bis-(4-fluorofenil)-N-{4-[(hidroxiamino) carbonil]benzil}-1H-pirrol-2-carboxamida:*



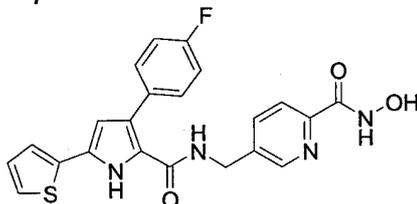
20 Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 62%; m.p. 219-220 °C; IR 3430, 3269, 1668, 1633, 1523, 1498, 1267  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 11.62 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.17 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J' = 5.9$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H),  
25 7.52 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J' = 5.9$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.26 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.14 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.44 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 164.0, 162.2, 161.9, 160.9, 160.2, 160.0, 142.6, 132.1, 131.8, 131.3, 130.6, 129.2, 128.1, 127.4, 127.2, 127.1, 126.8, 126.6, 126.5, 122.9, 115.6, 115.4, 114.6, 114.4, 108.3, 42.1.

**Exemplo 31:** *Preparação de 3-(4-fluorofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*



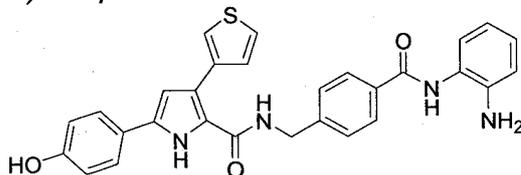
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 31%; m.p. 214-216°C; IR 3430, 3356, 1667, 1632, 1523, 1419, 1267  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.78 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.13 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 4.43 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 164.6, 162.4, 161.5, 160.4, 142.5, 134.4, 131.5, 130.6, 130.6, 129.2, 127.9, 127.8, 127.4, 127.3, 127.1, 126.9, 126.8, 124.4, 123.1, 122.6, 114.6, 114.5, 108.4, 42.1.

**Exemplo 32:** *Preparação de 3-(4-fluorofenil)-N-{2-[(hidroxiamino)carbonil]-5-piridil-metil}-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*



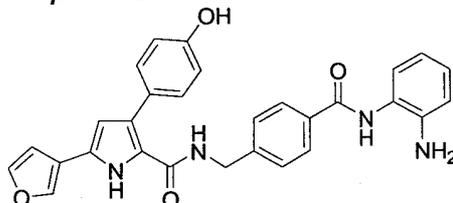
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 24%; m.p. 189-191°C; IR 3411, 3226, 1616, 1538, 1502, 1421, 1293, 1221, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.71 ( $s_b$ , 1H), 11.40 ( $s_b$ , 1H), 9.01 ( $s_b$ , 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.86 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 4H), 7.15 - 7.07 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.47 (s, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 162.0, 161.1, 160.1, 158.9, 148.7, 147.8, 137.6, 137.2, 136.5, 134.4, 131.4, 130.6, 130.5, 127.9, 127.0, 124.4, 123.2, 122.5, 121.4, 114.7, 114.5, 108.4, 107.5, 40.1.

**Exemplo 33:** *Preparação de N-(4-[(2-aminofenil)amino]carbonil]benzil)-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*



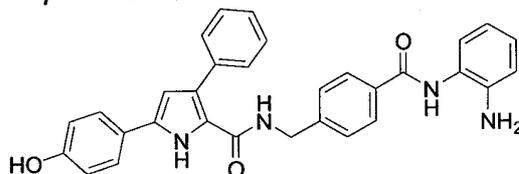
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 21, produzindo o composto do título. Produção 20%; IR 3370, 3256, 1643, 1613, 1501, 1450, 1259  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.25 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.19 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.82 (dd,  $J = 2.7$  Hz,  $J' = 1.3$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 4H), 7.17 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.96 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 3H), 6.65 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.60 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.53 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 172.5, 161.0, 158.5, 149.5, 141.3, 139.6, 138.7, 132.2, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 127.3, 127.0, 125.5, 125.1, 124.7, 123.0, 122.8, 122.6, 118.9, 116.4, 114.5, 113.2, 43.7.

**Exemplo 34:** *Preparação de N-(4-[(2-aminofenil)amino]carbonil]benzil)-5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 21, produzindo o composto do título. Produção 50%; m.p. 70-72  $^{\circ}\text{C}$ ; IR 3397, 3223, 1621, 1522, 1450, 1265  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.53 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.68 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 3H), 7.28 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.77 (t,  $J = 8.1$  Hz, 3H), 6.60 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.45 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 172.5, 161.0, 158.5, 149.5, 144.1, 141.3, 139.5, 138.7, 138.5, 132.2, 130.1, 129.3, 127.3, 127.0, 125.5, 125.1, 124.2, 122.8, 119.3, 118.9, 116.4, 114.5, 111.1, 108.8, 43.7.

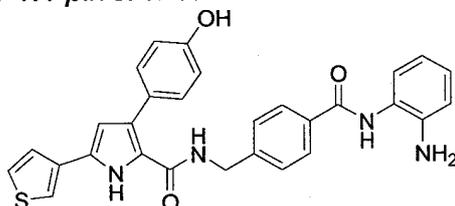
**Exemplo 35:** *Preparação de N-(4-[(2-Aminofenil)amino]carbonil]benzil)-5-(4-hidroxifenil)-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:*



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 21, produzindo o composto do título. Produção 25%; m.p. 241-242  $^{\circ}\text{C}$ ; IR 3372, 3266, 1640, 1625, 1566, 1449, 1258  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.00 (t,

$J = 5.8$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.26 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.84 – 6.75 (m, 3H), 6.60 (td,  $J = 7.7$  Hz,  $J' = 1.2$  Hz, 1H), 6.54 – 6.49 (m, 1H), 4.86 (sb, 2H), 4.48 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H);  
 5  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 165.3, 161.6, 157.2, 149.5, 143.3, 136.3, 134.2, 133.6, 129.4, 128.9, 128.3, 128.2, 127.6, 127.1, 126.9, 126.6, 123.8, 123.3, 122.3, 119.3, 116.8, 116.6, 115.9, 107.5, 42.6.

**Exemplo 36:** *Preparação de N-(4-[[[(2-aminofenil)amino]carbonil]benzil]-3-(4-hidroxifenil)-5-(3-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*

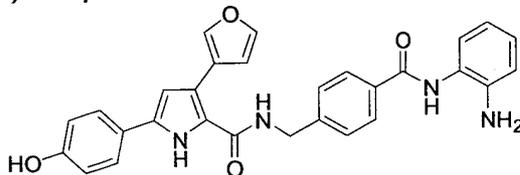


10

Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 21, produzindo o composto do título. Produção 15%; m.p. 135-137 °C; IR 3528, 3229, 1732, 1612, 1524, 1449, 1263  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 11.54 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.18 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.80 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.60 (td,  $J = 7.6$  Hz,  $J' = 1.4$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.88 (sb, 2H), 4.47 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 165.6, 161.8, 156.8, 143.5, 143.4,  
 15 133.8, 133.6, 130.5, 130.1, 128.2, 127.6, 127.54, 127.1, 127.0, 126.9, 126.5, 126.3, 125.3, 123.8, 122.0, 119.3, 116.7, 116.6, 115.5, 109, 42.6.

20

**Exemplo 37:** *Preparação de N-(4-[[[(2-aminofenil)amino]carbonil]benzil]-3-(3-furil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*

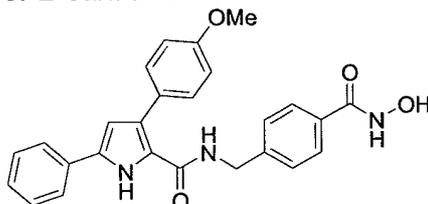


25

Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 21, produzindo o composto do título. Produção 23%; IR 3387, 3221, 1641, 1523, 1450, 1257  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 11.24 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.18 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.17 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H),  
 30

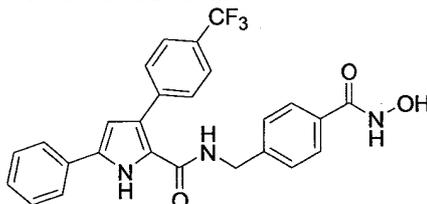
6.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.60 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.51 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 167.5, 161.3, 158.5, 149.5, 144.1, 141.3, 138.7, 138.5, 132.2, 129.3, 128.9, 128.4, 127.3, 127.0, 125.5, 125.1, 123.0, 122.8, 122.6, 118.9, 116.4, 114.5, 113.2, 109.8, 42.7.

5 **Exemplo 38:** *Preparação de N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:*



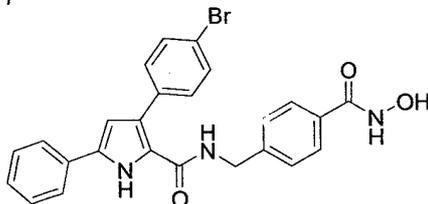
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção  
10 90%; m.p. 187-188°C; IR 3394, 3198, 1636, 1612, 1526, 1493, 1243  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 11.51 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.91 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.8$ , 2H), 7.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 7.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 163.0,  
15 161.0, 160.6, 141.3, 139.5, 138.7, 132.2, 131.2, 129.7, 129.2, 128.7, 127.5, 127.3, 127.0, 123.9, 119.3, 114.8, 111.1, 55.8, 43.7.

**Exemplo 39:** *Preparação de N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-fenil-3-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*



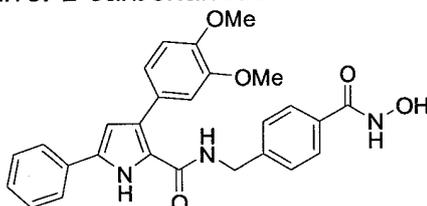
20 Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 17%; m.p. 137-138 °C; IR 3431, 3355, 1622, 1620, 1533, 1321, 1121  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 11.82 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 7.66 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H),  
25 7.42 (dd,  $J = 17.0$  Hz,  $J' = 8.3$  Hz, 4H), 7.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.47 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 163.5, 161.0, 141.3, 139.9, 138.7, 133.3, 132.2, 131.4, 131.0, 129.3, 128.8, 127.8, 127.4, 127.3, 126.9, 125.6, 123.7, 119.3, 108.3, 42.3.

**Exemplo 40:** *Preparação de 3-(4-bromofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:*



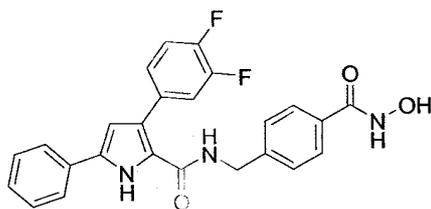
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 28%; m.p.174-176 °C; IR 3427, 3218, 1630, 1624, 1534, 1487, 130 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 11.67 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.43 – 7.32 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 164.0, 160.9, 142.6, 139.5, 138.7, 133.1, 131.4, 130.8, 129.7, 129.2, 128.7, 127.5, 127.3, 126.9, 123.1, 121.7, 119.3, 108.1, 43.1.

**Exemplo 41:** *Preparação de N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:*



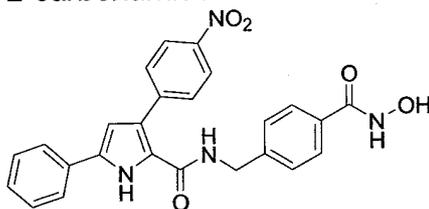
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 18%; m.p. 134-136 °C; IR 3396, 3295, 1631, 1628, 1530, 1501, 1260 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 11.56 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.87 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2 Hz, J' = 1.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 163.3, 161.2, 150.3, 149.8, 141.3, 139.5, 138.7, 132.9, 131.6, 129.7, 129.2, 128.6, 127.5, 127.1, 126.7, 122.8, 120.9, 113.6, 111.7, 108.8, 55.5, 55.3, 42.2.

**Exemplo 42:** *Preparação de 3-(3,4-difluorofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:*



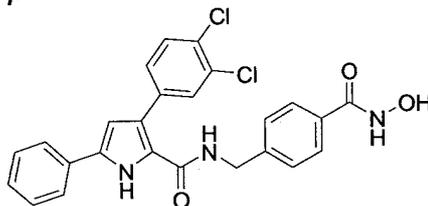
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 13%; m.p. 148-150 °C; IR 3431, 3349, 1634, 1603, 1527, 1495, 1275 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.65 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.79 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.65 – 7.52 (m, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 5H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.47 (s, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 163.0, 161.0, 150.0, 149.5, 141.3, 139.5, 138.7, 133.6, 132.2, 131.2, 129.2, 128.7, 127.5, 127.3, 127.0, 126.4, 119.3, 118.6, 115.1, 111.1, 43.7.

**Exemplo 43:** Preparação de *N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:



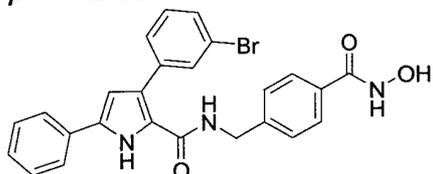
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 95%; m.p. 179-180 °C; IR 3390, 3230, 1634, 1595, 1514, 1339, 1149 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.59 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.1 Hz, 5.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 163.9, 161.8, 160.9, 159.9, 142.5, 132.9, 131.3, 130.6, 130.5, 128.6, 127.2, 126.8, 126.7, 124.5, 122.8, 114.5, 114.3, 108.3, 42.0.

**Exemplo 44:** Preparação de 3-(3,4-diclorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:



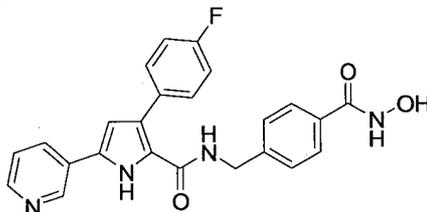
Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 60%; m.p. 187-188 °C; IR 3398, 3202, 1630, 1618, 1534, 1481, 1296 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.70 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J*' = 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 5H), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 164.0, 160.9, 142.6, 136.3, 133.3, 131.3, 130.4, 130.3, 129.8, 128.9, 128.7, 128.5, 127.3, 127.0, 126.8, 125.7, 124.6, 123.4, 108.3, 42.2.

10 **Exemplo 45:** *Preparação de 3-(3-bromofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:*



Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 34%; m.p. 145-146 °C; IR 3418, 3259, 1632, 1616, 1536, 1483, 1294 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.69 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 5H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 164.0, 161.0, 142.6, 138.0, 133.1, 131.2, 129.9, 128.8, 128.7, 127.7, 127.3, 126.9, 126.8, 126.5, 125.2, 124.6, 123.4, 121.2, 108.3, 42.2.

20 **Exemplo 46:** *Preparação de 3-(4-fluorofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(3-piridinil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*

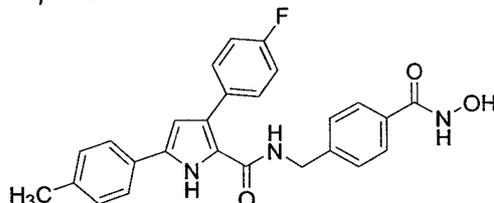


25 Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 15%; IR 3406, 3283, 1733, 1630, 1522, 1438, 1258 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.78 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.52–7.43 (m, 5H), 7.37 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 163.0, 162.9, 161.0, 147.9,

30

147.5, 141.3, 139.5, 138.7, 134.0, 133.0, 132.2, 130.8, 127.3, 127.2, 127.0, 124.0, 119.3, 116.0, 111.1, 43.7.

**Exemplo 47:** *Preparação de 3-(4-fluorofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-5-(4-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:*



5

Esse material foi preparado utilizando um método substancialmente semelhante àquele do Exemplo 9, produzindo o composto do título. Produção 26%; m.p. 213-215 °C; IR 3370, 3210, 1636, 1619, 1538, 1438, 1270 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.57 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 164.0, 161.8, 160.9, 159.9, 142.6, 136.2, 133.1, 132.1, 131.2, 130.6, 129.2, 128.7, 127.5, 127.2, 126.8, 124.5, 122.4, 114.5, 114.3, 107.9, 42.0, 20.5.

15

**Exemplo 48:** *Atividade inibitória in vitro da histona deacetilase: HDAC de fígado de rato, isoformas de HDAC1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11 humana e extrato nuclear de linhagem celular HeLa (dados de IC<sub>50</sub>).*

#### Componentes de Análise

Peptídeos de substrato: Todas as análises de HDAC foram desempenhadas utilizando substrato de peptídeo marcado com AMC:

- Substrato para análises de isoformas de HDAC1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e extrato nuclear de HeLa: Peptídeo fluorogênico acetilado a partir de resíduos 379-382 de p53 (RHKKAc) (BioMol Cat. # KI-104).

- Substrato para análises de HDAC8: Peptídeo fluorogênico acetilado a partir de resíduos 379-382 de p53 (RHKAcKAc) (BioMol Cat. # KI-178).

- Substrato para análises de HDAC de fígado de rato: Peptídeo fluorogênico acetilado Boc-Lys(Ac)-AMC (Bachem, Suíça, Cat. # I-1875).

Tampão de análise: 50mM de Tris-HCl, pH 8.0, 137mM de NaCl, 2.7mM de KCl, 1mM de MgCl<sub>2</sub> (suplemento com 1mg/ml de BSA para diluição) (BioMol Cat. # KI-143).

30

#### Enzimas:

- Análise de HDAC1: 75nM de HDAC1 Humana (No. de Acesso GenBank NM\_004964): Comprimento completo com GST-tag em C-terminal, MW= 79.9

kDa, expresso por sistema baculovírus de expressão em células Sf9 (BioMol Cat. # SE-456).

5 - Análise de HDAC2: 5nM de HDAC2 Humana (No. de Acesso GenBank Q92769): Comprimento completo com His-tag em C-terminal, MW= 60 kDa, expresso por sistema baculovírus de expressão em células Sf9 (BioMol Cat. # SE-500).

10 - Análise de HDAC3: 2.3nM de HDAC3 Humana/NcoR2 (No. de Acesso GenBank NM\_003883 para HDAC3, No. de Acesso GenBank NM\_006312 para NcoR2): Complexo de HDAC3 Humana, comprimento completo com His-tag em C-terminal, MW=49.7 kDa, e NCOR2 Humano, GST-tag em N-terminal, MW= 39 kDa, co-expresso por sistema baculovírus de expressão (BioMol Cat. # SE-507).

15 - Análise de HDAC4: 266nM de HDAC4 Humana (No. de Acesso GenBank NM\_006037): Aminoácidos 627-1085 com GST-tag em N-terminal, MW= 75.2 kDa, expresso por sistema baculovírus de expressão (BioMol, Hamburgo, Alemanha).

- Análise de HDAC5: 588nM de HDAC5 Humana (No. de Acesso GenBank NM\_001015053): Comprimento completo com GST-tag em N-terminal, MW= 150 kDa, expresso por sistema baculovírus de expressão em células Sf9 (BioMol, Hamburgo, Alemanha).

20 - Análise de HDAC6: 13nM de HDAC6 Humana (No. de Acesso GenBank BC069243): Comprimento completo com GST-tag em N-terminal, MW= 159 kDa, expresso por sistema baculovírus de expressão em células Sf9 (BioMol Cat. # SE-508).

25 - Análise de HDAC7: 962nM de HDAC7 Humana (No. de Acesso GenBank AY302468): Aminoácidos de terminação 518 com GST-tag em N-terminal, MW= 78 kDa, expresso por sistema baculovírus de expressão (BioMol, Hamburgo, Alemanha).

30 - Análise de HDAC8: 119nM de HDAC8 Humana (No. de Acesso GenBank NM018486): Comprimento completo, MW= 42 kDa, expresso em um sistema de expressão E. coli (BioMol Cat. # SE-145).

- Análise de HDAC9: 986nM de HDAC9 Humana (No. de Acesso GenBank NM178423): Aminoácidos 604-1066 com His-tag em C-terminal, MW= 50.7 kDa, expresso por sistema baculovírus de expressão (BioMol, Hamburgo, Alemanha).

35 - Análise de HDAC10: 781nM de HDAC10 Humana (No. de Acesso GenBank NM\_032019): Aminoácidos 1-631 com GST-tag em N-terminal, MW=96

kDa, expresso por sistema baculovírus de expressão em células Sf9 (BioMol Cat. # SE-559).

5 - Análise de HDAC11: 781nM de HDAC11 Humana (No. de Acesso GenBank NM\_BC009676) com GST-tag em N-terminal, MW= 66 kDa, expresso por sistema baculovírus de expressão em células Sf9 (BioMol Cat. # SE-560).

- Análise de Extrato Nuclear de HeLa: 25ng/μl de Extrato Nuclear a partir de Células de HeLa: Preparado por alta extração de sal de núcleos de HeLa (linhagem celular de câncer cervical humano), essa extração é uma fonte rica em atividade de HDAC (BioMol Cat. # KI-140).

10 - Análise de HDAC de fígado de rato: 7.8ng/μl de histona deacetilase nativa, enzimaticamente ativa, parcialmente purificada de fígado de rato (Calbiochem Cat. # 382165).

#### **Procedimento de análise**

15 50μm de peptídeo de substrato (vide a seção “peptídeos de substrato” acima) e uma concentração ótima da enzima correspondente (vide seção “enzimas” acima) no tampão de análise e 1% de concentração final de DMSO foram encubados na presença de concentrações inibitórias gradientes (modo IC50 de 10 doses com diluição em série tripla) a 30°C por 2h. As reações são executadas em uma microplaca de 96 poços para fluorometria em um volume de  
20 reação de 50μl. Após a reação de deacetilação, Fluor-de-Lys-Developer (BioMol Cat. # KI-105) foi adicionado a cada poço para digerir o substrato deacetilado, desse modo, produzindo o sinal fluorescente. Foi permitido que a reação se desenvolva por 45 minutos a 30°C com 5% de CO<sub>2</sub>; então, o sinal fluorescente foi medido com um comprimento de onda de excitação a 360nm e um comprimento  
25 de onda de emissão a 460nm em um fluorômetro de leitura de microplaca (GeminiXS; Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Uma curva de Padrão Deacetilado (Biomol, Cat. # KI-142; feito a partir de 100μm com diluição 1:2 e 10 doses, 6μl) permitiu a conversão de sinal fluorescente em micromoles de produto deacetilado. Todos os experimentos foram desempenhados triplicados. O IC50 foi  
30 calculado pelo encaixe dos dados experimentais em uma curva de resposta de dose. O DMSO foi utilizado como controle negativo; Tricostatina A (Biomol Cat. # GR-309), SAHA (ácido suberoilânilda hidroxâmico, obtido localmente) e Kendine 91 (nome na IUPAC: N-[6-(hidroxiamino)-6-oxohexil]-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida, obtido localmente) foram utilizados como inibidores de  
35 controle positivo.

Composto	IC50 (nM) de atividade enzimática													Figado de rato
	HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC4	HDAC5	HDAC6	HDAC7	HDAC8	HDAC9	HDAC10	HDAC11	MeLa		
SAHA	254.2	1045	460.4	-	-	44.8	-	335.2	-	-	-	24.5	-	
Kendine 91	508.3	1690	612.9	-	-	34.9	-	146	-	-	-	43.0	-	
Exemplo 9	378	909	298	-	-	6.8	-	227	-	-	-	26.0	-	
Exemplo 10	473.1	1393	512.3	-	-	10.8	-	340.1	-	-	-	34.0	66	
Exemplo 11	744.5	2529	753.7	-	-	52	-	180.6	-	-	-	68.3	-	
Exemplo 12	383.7	1147	451.3	-	-	42.8	-	124.2	-	-	-	46.4	56	
Exemplo 13	865	1909	614	-	-	6.6	-	559	-	-	-	42	-	
Exemplo 14	84.2	317.8	123.9	956	172	0.44	692	64.1	277	316	319	6.7	-	
Exemplo 15	49.9	144.4	46.1	338	60	0.7	178	74.8	59	35	72	3.4	-	
Exemplo 16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>10000	
Exemplo 17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9790	
Exemplo 18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>10000	
Exemplo 19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	101	
Exemplo 21	390	1265	3900	-	-	>5000	-	>5000	-	-	-	7010	>10000	
Exemplo 22	>5000	>5000	>5000	-	-	>5000	-	>5000	-	-	-	>5000	>10000	
Exemplo 23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>10000	
Exemplo 25	>5000	>5000	>5000	-	-	>5000	-	>5000	-	-	-	>5000	-	
Exemplo 26	>5000	>5000	>5000	-	-	>5001	-	>5001	-	-	-	>5000	-	
Exemplo 27	71	157	75	1083	222	1.6	290	148	163	294	341	3.9	-	
Exemplo 28	184	392	273	2431	640	2	762	174	478	723	718	22	-	



**Exemplo 49: Atividade Biológica em linhagens de Células Cancerosas**

As análises com base em cultura celular foram utilizadas para avaliar a capacidade dos compostos da invenção de inibir a inibição de crescimento de células cancerosas.

As células foram obtidas a partir da Coleta de Cultura Tipo Americana (ATCC). As células foram cultivadas a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub> no meio de crescimento apropriado (vide tabela abaixo), e colhidas respectivamente durante o período de crescimento logarítmico e contadas com hemocítômetro. A viabilidade celular foi acima de 98% por exclusão com azul de tripan. As concentrações celulares foram ajustadas entre 5x10<sup>4</sup> e 2x10<sup>5</sup> células/ml com meio respectivo.

<b>Câncer humano</b>	<b>Linhagem celular</b>	<b>Meio</b>
Câncer de Mama	BT474	MEM
	MCF-7	MEM+0.1mMNEAA
	MCF-7-218	DMEM
	MCF-7- FL	DMEM
	MDA-MB-231	L15
	SK-BR-3	McCoy's'5a
Câncer de Próstata	DU145	RPMI-1640
	LNCaP	RPMI-1640
	PC-3	F12K
Câncer Colorrectal	Colo205	RPMI-1640
	DLD-1	RPMI-1640
	HCT-116	McCoy's'5a
	HT-29	DMEM+F12
	LoVo	F12K
	SW620	L15
Câncer de Pulmão	A549	F12K
	Calu-6	MEM+0.1mMNEAA
	NCI-H226	RPMI-1640
	NCI-H460	RPMI-1640
	SK-MES-1	MEM+0.1mMNEAA

Glioblastoma	U87MG	DMEM+0.1mMNEAA
Fibrosarcoma	HT-1080	MEM+0.1mMNEAA
Câncer Pancreático	MIAPACA-2	DMEM
	Bx-PC-3	RPMI-1640
	PANC-1	DMEM
Câncer de Rim	786-O	RPMI-1640
Câncer de Fígado	Hep3B	DMEM+0.1mMNEAA
	HepG2	DMEM
	SK-HEP-1	MEM+0.1mMNEAA
Osteossarcoma	143b	EMEM
Melanoma	A375	DMEM
	SK-MEL-5	MEM+0.1mMNEAA
Câncer Nasofaríngeo	CNE2	DMEM (baixa glicose)
Câncer Gástrico	MCG803	DMEM (baixa glicose)
	BGC823	RPMI-1640
Câncer de Ovário	SK-OV-3	McCoys'5a
	OVCAR3	DMEM (baixa glicose)
LMC	K562	RPMI-1640
Câncer Oral	KB	RPMI-1640
Mieloma Múltiplo Ortotópico	RPMI-8226	RPMI-1640

Soluções padrões de compostos de teste e drogas positivas Doxorubicina (Zhejiang, Haizheng, China), Paclitaxel (Pequim, Xiehe, China), Vincristina (Shenzhen Wanle, China), 5-FU (Tianjin jinyaoanjisuan, China), Irinotecano (Jiangsu Hengrui, China) e Cisplatina (Nanjing zhiyao, China) foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO) ou PBS a 20mM.

A fim de determinar o IC<sub>50</sub> de 72 horas para cada composto, os experimentos foram executados em placas de 96 poços e as linhagens celulares semeadas em uma densidade de 5,000 a 20,000 células/poço. Em cada linhagem celular, valores de 72h de tratamento IC<sub>50</sub> foram determinados para cada composto utilizando a análise MTD. Todos os tratamentos foram desempenhados triplicados. 10µl da solução da droga foram adicionados a cada poço e encubados por 72 horas. Ao final da encubação, 20µl de mistura de solução MTS/PMS recém-preparada foram adicionados a cada poço e encubados por 4 horas a 37°C

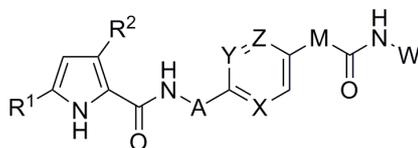
em uma atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> umidificada. A absorvência foi lida a 490nm utilizando o espectrofotômetro de microplaca SpectraMAX Plus. Para análise dos dados, os dados foram dispostos graficamente utilizando um Prisma GraphPad 5.0. A fim de calcular o IC<sub>50</sub>, uma curva de dose responsiva foi encaixada utilizando um modelo de regressão não linear com uma resposta de dose sigmóide.

Câncer humano	Linhagens celulares	IC <sub>50</sub> (µM)						
		Droga positiva	Ex. 9	Ex. 14	Ex. 15	Ex. 27	Ex. 28	
Câncer de Mama	BT474	Doxorrubicina	4.502	3.632	1.626	0.4422	0.1191	12.94
	MCF-7	Cisplatina	7.746	4.490	10.10	2.091	0.3765	2.765
	MCF-7-218	Paclitaxel	0.2850	12.77	37.57	26.52	-	-
	MCF-7- FL	Doxorrubicina	2.374	7.724	6.636	3.308	-	-
	MDA-MB-231	Cisplatina	99.76	4.255	4.065	1.826	1.49	73.83
	SK-BR-3	Cisplatina	1.738	1.495	0.3345	0.4529	0.7714	4.085
Câncer de Próstata	DU145	Cisplatina	4.009	4.514	1.519	0.4601	0.3385	1.862
	LNCaP	Cisplatina	8.920	9.910	4.109	1.720	0.3659	3.066
	PC-3	Cisplatina	11.48	3.000	2.405	0.2806	0.4196	1.312
Câncer Colorrectal	Colo205	Irinotecano	16.64	4.914	1.563	0.3651	0.2482	3.099
	DLD-1	Cisplatina	18.29	6.867	24.52	4.483	0.5917	3.221
	HCT-116	5-FU	1.708	1.993	0.08038	0.08197	0.4161	1.461
	HT-29	Cisplatina	14.93	10.67	5.781	2.294	1.015	25.88
	LoVo	Cisplatina	4.645	1.908	0.4977	0.1500	0.4301	3.854
	SW480	Cisplatina	10.76	-	-	-	0.5742	2.375
	SW620	Cisplatina	84.28	1.822	1.531	0.3341	0.3771	1.997
Câncer de Pulmão	A549	Cisplatina	28.41	11.39	10.97	2.462	1.021	3.434
	Calu-6	Cisplatina	1.612	9.605	4.067	1.217	0.4924	0.7259
	NCI-H226	Cisplatina	9.501	11.90	21.30	3.052	1.765	12.56
	NCI-H460	Cisplatina	6.931	10.48	26.68	6.292	1.682	12.11
	SK-MES-1	Cisplatina	5.123	7.762	18.53	3.512	0.5878	1.776
Glioblastoma	U87MG	Cisplatina	7.611	10.79	9.354	6.559	1.391	8.963
Fibrosarcoma	HT-1080	Doxorrubicina	0.02565	1.837	1.528	0.5939	0.1605	1.093
Câncer Pancreático	MIAPACA-2	5-FU	7.614	2.814	0.4282	0.27	0.8808	7.518
	Bx-PC-3	Cisplatina	6.118	7.726	6.834	2.250	0.7753	8.279
	PANC-1	Cisplatina	24.83	10.73	9.844	6.445	0.9651	11.48
Câncer de Rim	786-O	Cisplatina	4.323	13.43	8.658	2.290	1.91	10.03
Câncer de Fígado	Hep3B	Cisplatina	3.959	3.179	2.699	0.8592	0.6136	4.271
	HepG2	5-FU	3.277	5.009	2.008	2.28	0.4982	1.772

	SK-HEP-1	Doxorrubicina	0.1645	4.471	1.754	0.4502	1.096	9.926
Osteossarcoma	143b	Doxorrubicina	0.08614	12.87	2.621	1.933	2.573	11.07
Melanoma	A375	Cisplatina	6.553	10.20	7.696	3.684	1.036	4.271
	SK-MEL-5	Cisplatina	2.871	3.335	0.8512	0.2925	0.2555	3.786
Câncer Nasofaríngeo	CNE2	Cisplatina	11.80	9.537	11.39	16.15	0.5903	5.014
Câncer Gástrico	MCG803	Cisplatina	11.38	1.099	3.274	2.009	0.738	6.082
	NCI-N87	Cisplatina	8.242	-	-	-	0.1531	1.48
	BGC823	Cisplatina	1.293	9.675	13.73	5.136	0.6761	7.795
Câncer de Ovário	SK-OV-3	Cisplatina	4.425	4.17	1.628	0.6513	1.666	8.433
	OVCAR3	Cisplatina	11.68	9.989	25.25	8.048	0.9042	4.764
LMC	K562	Cisplatina	13.16	1.044	1.300	0.7391	0.3068	1.374
Câncer Oral	KB	Cisplatina	3.969	2.960	0.7021	0.1836	0.3151	3.425
Mieloma Múltiplo Ortotópico	RPMI-8226	Cisplatina	1.059	1.311	0.3361	0.4263	0.05857	0.4621

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **caracterizado** pelo fato de apresentar a fórmula geral (I)



(I)

em que:

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam, independentemente entre si,

- 5 um radical arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

- 10 ou um radical heteroarila com 3 a 10 membros que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R' e em que átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heteroarila são opcionalmente oxidados; e o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado;

A e M representam, independentemente entre si, um grupo metileno ou uma ligação simples, neste caso, o anel aromático adjacente estaria anexado diretamente ao grupo amida;

- 20 o grupo Y=Z representa juntamente um átomo de oxigênio (-O-), um átomo de enxofre (-S-), um grupo cis-vinilideno (-CH=CH-), um grupo imino (-N=CH- ou -CH=N-), ou um grupo metino com um átomo de carbono hibridizado sp<sup>2</sup> (=CH-);

X representa um grupo metino (=CH-), um grupo cis-vinilideno (-CH=CH-) ou um átomo de nitrogênio (=N-); e

- 25 W representa

um grupo hidroxila (-OH),

um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

- 30 um grupo heteroarila com 3 a 10 membros que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um alquil

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R' e em que átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no grupo heteroarila são opcionalmente oxidados; e o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado;

5 ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

em que R' e R'' são selecionados, independentemente, em cada caso entre um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

10 ou um sal, solvato ou dissulfeto, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de sulfonato de sal metálico, carbamato e derivado de amida do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam, independentemente entre si,

15 um grupo fenila opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

20 ou um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

em que R' e R'' são selecionados, independentemente, em cada caso entre um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

25 3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam, independentemente entre si,

30 um grupo fenila opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

35 um anel de piridina opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R', em que átomo de nitrogênio no grupo piridina é opcionalmente oxidado e/ou opcionalmente quaternizado;

um furano opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

5 ou um tiofeno opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R', em que átomo de enxofre no grupo tiofeno é opcionalmente oxidado;

em que R' e R'' são selecionados, independentemente, em cada caso entre  
10 um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um dos grupos A ou M é um grupo metileno.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3,  
15 **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um dos grupos A ou M é uma ligação simples.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que Y=Z e X formam juntamente com os átomos de carbono aos quais estão anexados, um fenil, uma piridina, uma  
20 pirazina ou um anel de furano.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que W representa um grupo hidroxila (-OH);

um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente substituído com um grupo  
25 selecionado dentre um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

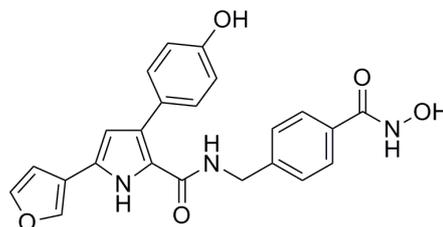
um grupo heteroarila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

30 ou um grupo fenila opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

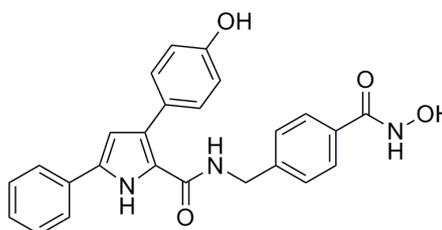
em que R' e R'' são selecionados, independentemente, em cada caso entre um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

35 8. Composto de fórmula geral (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado** pelo fato de que é selecionado dentre:

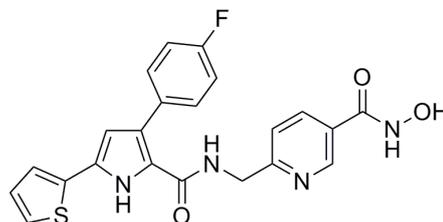
[1] 5-(3-Furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



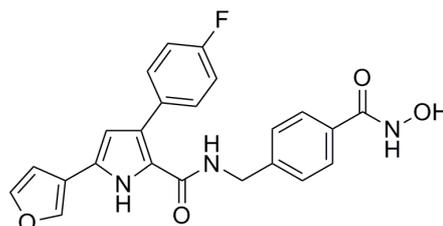
[2] *N*-{4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



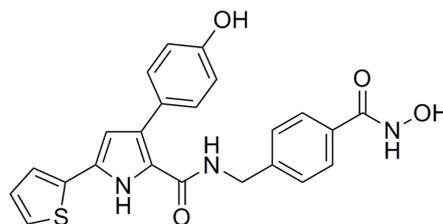
5 [3] 6-[[[3-(4-Fluorofenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]-*N*-hidroxinicotinamida, com a seguinte fórmula estrutural:



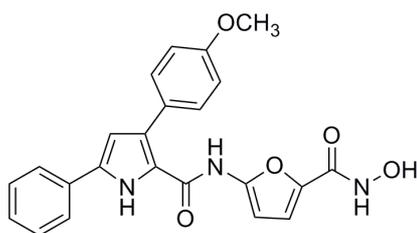
[4] 3-(4-Fluorofenil)-5-(3-furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]benzil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



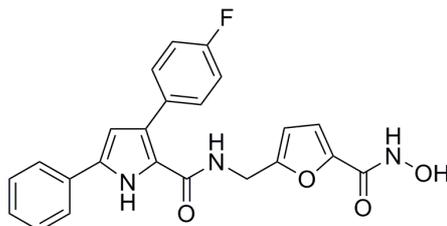
10 [5] *N*-{4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil}-3-(4-hidroxifenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



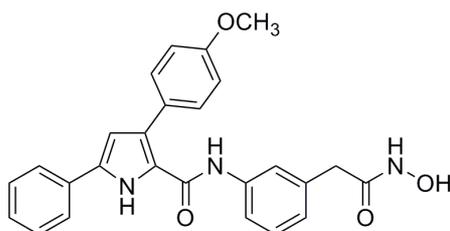
[6] *N*-{5-[(Hidroxi-amino)carbonil]-2-furil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



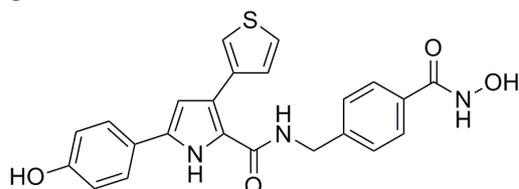
[7] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-({5-[(hidroxi-amino)carbonil]-2-furil}metil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



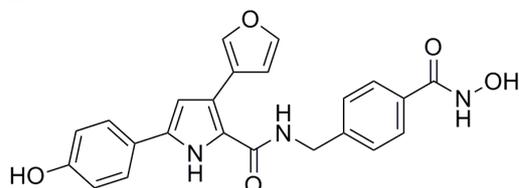
[8] *N*-{3-[2-(hidroxi-amino)-2-oxoetil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



5 [9] *N*-{4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

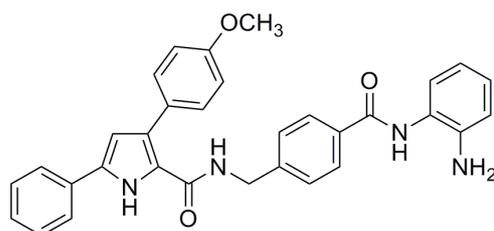


[10] 3-(3-Furil)-*N*-{4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

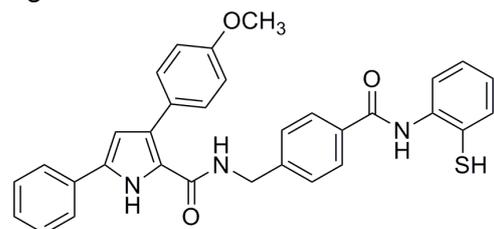


[11] *N*-{4-[(2-Aminofenil)amino]carbonil}benzil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

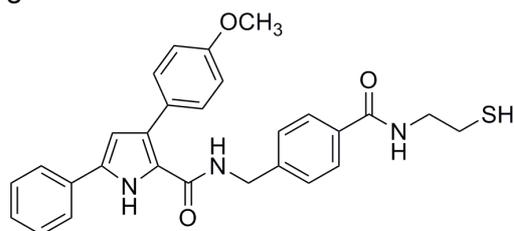
10



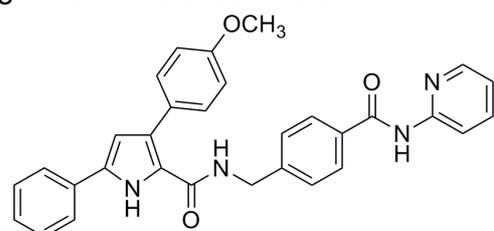
[12] 3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-*N*-(4-((2-sulfanilfenil)amino)carbonil)benzil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



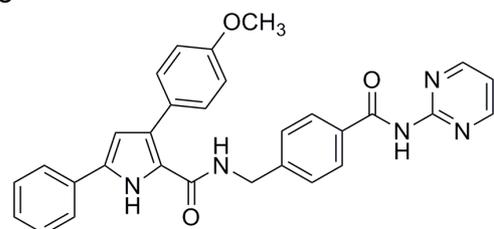
[13] 3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-*N*-(4-((2-sulfaniletíl)amino)carbonil)benzil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



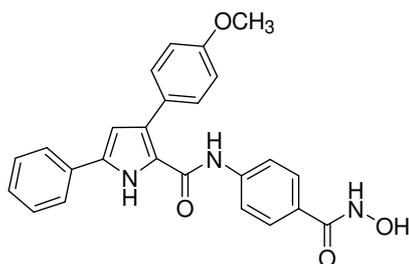
5 [14] 3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-*N*-(4-((piridin-2-ilamino)carbonil)benzil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



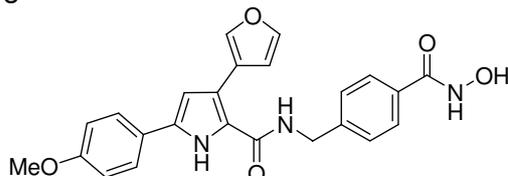
[15] 3-(4-Metoxifenil)-5-fenil-*N*-(4-((pirimidin-2-ilamino)carbonil)benzil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



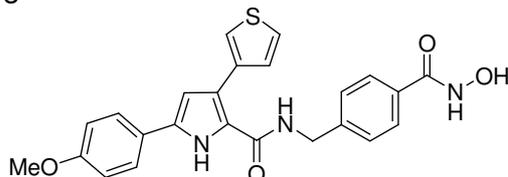
10 [16] *N*-(4-((hidroxi-amino)carbonil)fenil)-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



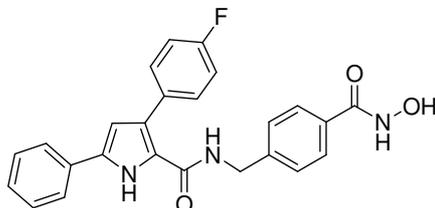
[17] 3-(3-Furil)-*N*-{4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



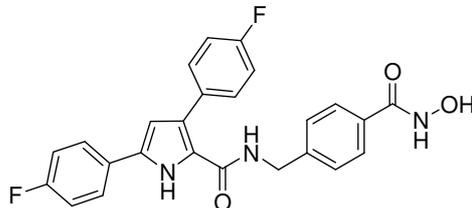
[18] *N*-{4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-(4-metoxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



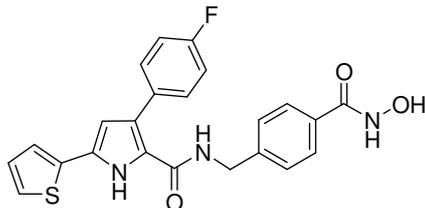
5 [19] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



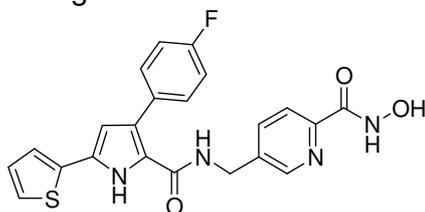
[20] 3,5-Bis-(4-fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



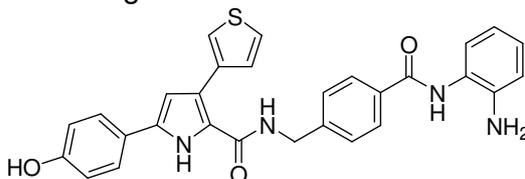
10 [21] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



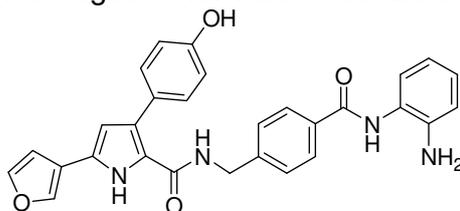
[22] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{2-[(hidroxi-amino)carbonil]-5-piridil-metil}-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



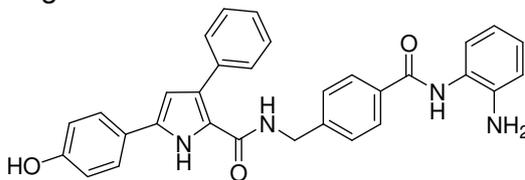
[23] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil]benzil)-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



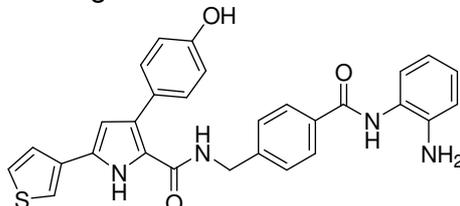
5 [24] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil]benzil)-5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



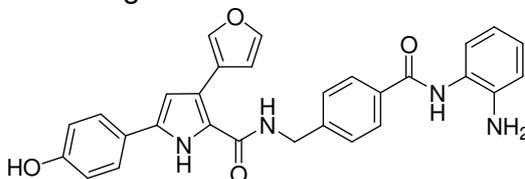
[25] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil]benzil)-5-(4-hidroxifenil)-3-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



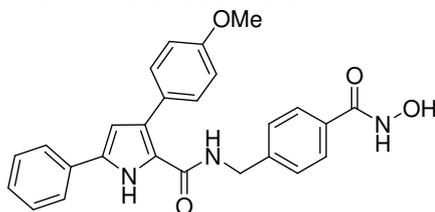
10 [26] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil]benzil)-3-(4-hidroxifenil)-5-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



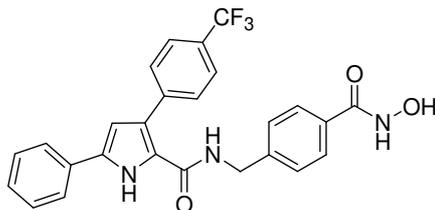
[27] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil]benzil)-3-(3-furil)-5-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



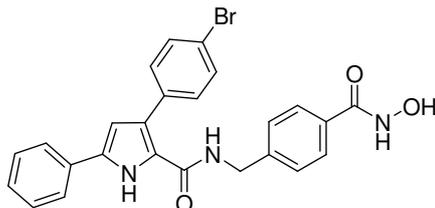
[28] *N*-{4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil}-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



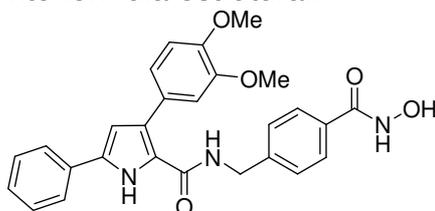
[29] *N*-{4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-fenil-3-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



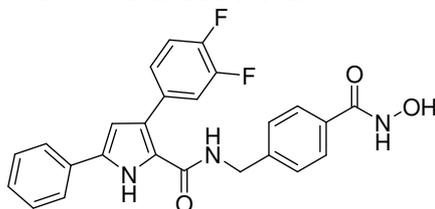
5 [30] 3-(4-Bromofenil)-*N*-{4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



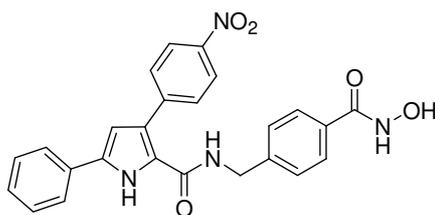
[31] *N*-{4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil}-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



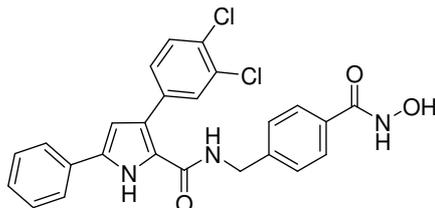
10 [32] 3-(3,4-Difluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



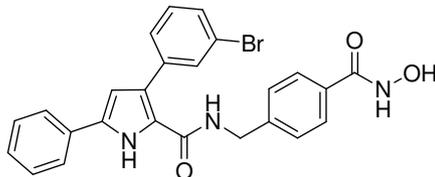
[33] *N*-{4-[(Hidroxi-amino)carbonil]benzil}-3-(4-nitrofenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



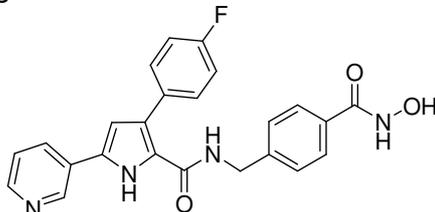
[34] 3-(3,4-Dichlorofenil)-*N*-{4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



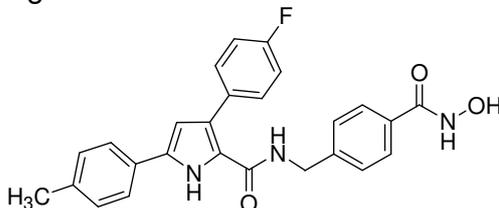
[35] 3-(3-Bromofenil)-*N*-{4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



5 [36] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-(3-piridinil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:

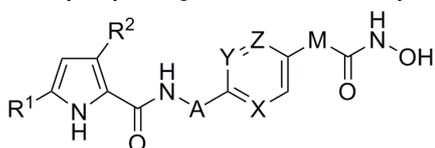


[37] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxi-amino)carbonil]benzil}-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, com a seguinte fórmula estrutural:



10 ou um sal, solvato ou dissulfeto, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de sulfonato de sal metálico, carbamato e derivado de amida do mesmo.

9. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (Ia):



(Ia)

em que:

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam, independentemente entre si

um radical arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

ou um radical heteroarila com 3 a 10 membros que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R' e em que átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heteroarila são opcionalmente oxidados, e o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado;

A e M representam, independentemente entre si, um grupo metileno ou uma ligação simples, neste caso, o anel aromático adjacente estaria anexado diretamente ao grupo amida;

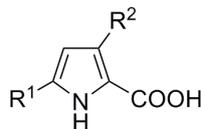
o grupo Y=Z representa juntamente e indistintamente um átomo de oxigênio (-O-), um átomo de enxofre (-S-), um grupo cis-vinilideno (-CH=CH-), um grupo imino (-N=CH- ou -CH=N-), ou um grupo metino com um átomo de carbono hibridizado sp<sup>2</sup> (=CH-); e

X representa indistintamente um grupo metino (=CH-), um grupo cis-vinilideno (-CH=CH-) ou um átomo de nitrogênio (=N-);

em que R' e R'' são selecionados, independentemente, em cada caso entre um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; ou um sal, solvato ou dissulfeto, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de sulfonato de sal metálico, carbamato ou amida derivado do mesmo,

**caracterizado** pelo fato de que compreende a reação de uma mistura de:

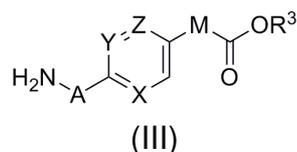
a) um composto de fórmula (II)



(II)

em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são aqueles definidos previamente;

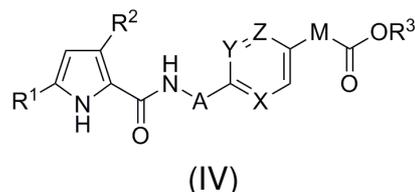
b) um composto de fórmula (III)



em que A, M, X, Y e Z são aqueles definidos previamente, e R<sup>3</sup> é um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

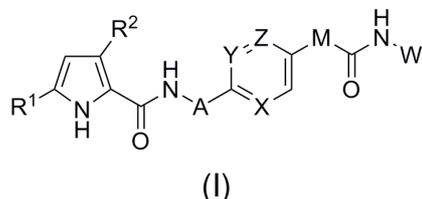
- c) pelo menos um reagente para a ativação do grupo carboxila; e
- d) uma amina terciária,

5 para obter um composto de fórmula geral (IV)



em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, M, X, Y e Z são aqueles definidos previamente; e reagindo o composto da fórmula (IV) obtido com uma mistura de cloridrato de hidroxilamina e fenoltaleína na presença de um excesso de metóxido de sódio em metanol.

10 10. Processo para preparação de um composto de fórmula geral (I)



em que:

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam, independentemente entre si,

um radical arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

ou um radical heteroarila com 3 a 10 membros que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R' e em que átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heteroarila são opcionalmente oxidados, e o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado;

A e M representam, independentemente entre si, um grupo metileno ou uma ligação simples, neste caso, o anel aromático adjacente estaria anexado diretamente ao grupo amida;

o grupo Y=Z representa juntamente um átomo de oxigênio (-O-), um átomo de enxofre (-S-), um grupo cis-vinilideno (-CH=CH-), um grupo imino (-N=CH- ou -CH=N-), ou um grupo metino com um átomo de carbono hibridizado sp<sup>2</sup> (=CH-);

X representa um grupo metino (=CH-), um grupo cis-vinilideno (-CH=CH-) ou um átomo de nitrogênio (=N-); e

W representa

um grupo hidroxila (-OH);

um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

um grupo heteroarila com 3 a 10 membros que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R' e em que átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no grupo heteroarila são opcionalmente oxidados, e o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado;

ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

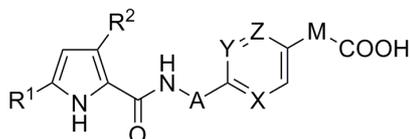
em que R' e R'' são selecionados, independentemente, em cada caso entre um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

ou um sal, solvato ou dissulfeto, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de sulfonato de sal metálico, carbamato ou derivado de amida do mesmo,

**caracterizado** pelo fato de que compreende:

a) preparar um composto de fórmula geral (IV) conforme descrito na reivindicação 9;

b) submeter o dito composto de fórmula geral (IV) a uma reação de hidrólise, para produzir um composto de fórmula geral (V):



(V)

em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, M, X, Y e Z são aqueles como definidos na fórmula (I) acima; e

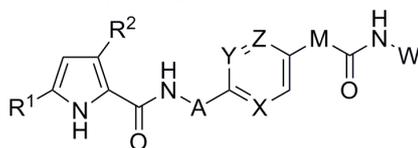
c) reagir o dito composto de fórmula (V) com um composto de fórmula geral (VI)



(VI)

5 em que W é aquele como definido na fórmula (I) acima; na presença de um reagente para a ativação do grupo carboxila, um solvente orgânico e uma amina terciária.

11. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (I)



(I)

em que:

10 R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam, independentemente entre si, um radical arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

15 ou um radical heteroarila com 3 a 10 membros que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou  
20 OC(O)R' e em que átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heteroarila são opcionalmente oxidados, e o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado;

A e M representam, independentemente entre si, um grupo metileno ou uma ligação simples, neste caso, o anel aromático adjacente estaria anexado  
25 diretamente ao grupo amida;

o grupo Y=Z representa juntamente um átomo de oxigênio (-O-), um átomo de enxofre (-S-), um grupo cis-vinilideno (-CH=CH-), um grupo imino (-N=CH- ou -CH=N-), ou um grupo metino com um átomo de carbono hibridizado sp<sup>2</sup> (=CH-);

X representa um grupo metino (=CH-), um grupo cis-vinilideno (-CH=CH-) ou um átomo de nitrogênio (=N-); e

W representa

um grupo hidroxila (-OH),

- 5 um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

- 10 um grupo heteroarila com 3 a 10 membros que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R' e em que átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no grupo heteroarila são opcionalmente oxidados, e o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado;

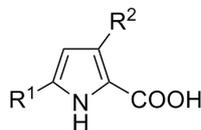
- 15 ou um grupo arila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halogênio, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

em que R' e R'' são selecionados, independentemente, em cada caso entre um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

- 20 ou um sal, solvato ou dissulfeto, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de sulfonato de sal metálico, carbamato ou derivado de amida do mesmo,

**caracterizado** pelo fato de que compreende a reação de uma mistura compreendendo:

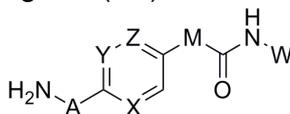
- 25 a) um composto de fórmula geral (II)



(II)

em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são aqueles como definido na fórmula (I) acima;

- b) um composto de fórmula geral (VII)



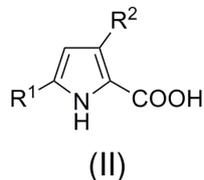
(VII)

em que A, M, X, Y, Z e W são aqueles como definido na fórmula (I) acima;

- c) pelo menos um reagente para ativação do grupo carboxila; e

d) uma amina terciária.

12. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 9 a 11, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula geral (II),



em que:

5 R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam, independentemente entre si,

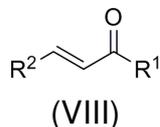
um radical arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou OC(O)R';

10 ou um radical heteroarila com 3 a 10 membros que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, um halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo trifluorometila, OR', SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' ou  
15 OC(O)R', e em que átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heteroarila são opcionalmente oxidados; e o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado;

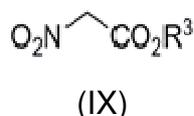
em que R' e R'' são selecionados, independentemente, em cada caso entre um átomo de hidrogênio, um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou um grupo arila C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

20 é preparado pelo processo que compreende:

a) reagir um composto carbonílico α,β-insaturado de fórmula (VIII)

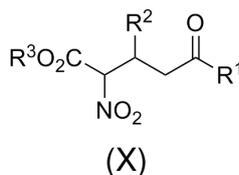


em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são aqueles como definido na fórmula (II) acima;  
um éster de ácido nitroacético de fórmula geral (IX)



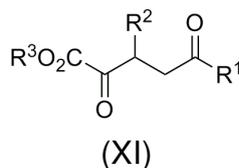
em que R<sup>3</sup> é um grupo alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; e

25 uma amina primária, secundária e terciária, para obter um composto de fórmula geral (X)



em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> e são aqueles como definido na fórmula (II) acima e R<sup>3</sup> é aquele como definido na fórmula (IX) acima;

b) submeter o dito composto de fórmula (X) a uma reação de oxidação para produzir um composto de fórmula geral (XI)



5 em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> e são aqueles como definido na fórmula (II) acima e R<sup>3</sup> é aquele como definido na fórmula (IX) acima;

c) tratar o dito composto de fórmula geral (XI) com hidróxido de amônio ou um sal de amônio de um ácido carboxílico alifático de menos que 5 átomos de carbono, e subsequente hidrólise alcalina.

10 13. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou dissulfeto, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de sulfonato de sal metálico, carbamato ou derivado de amida do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que é para uso como um medicamento.

15 14. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou dissulfeto, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de sulfonato de sal metálico, carbamato ou derivado de amida do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que é para uso como um medicamento para o tratamento de câncer.

20 15. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende pelo menos um composto de fórmula (I), conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou sal farmacologicamente aceitável, solvato ou dissulfeto, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de sulfonato de sal metálico, carbamato ou derivado de amida do mesmo, e um  
25 excipiente farmacologicamente aceitável.