



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102015007034-9 A2



(22) Data do Depósito: 30/03/2015

(43) Data da Publicação: 04/10/2016

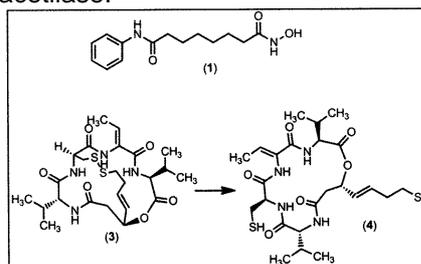
(54) Título: COMPOSTOS N-ACILIDRAZÔNICOS INIBIDORES DE ENZIMAS HISTONA DESACETILASES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO

(51) Int. Cl.: C07C 251/86; A61K 31/15; A61P 35/00

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

(72) Inventor(es): CARLOS ALBERTO MANSSOUR FRAGA, DANIEL ALENCAR RODRIGUES

(57) Resumo: COMPOSTOS N-ACILIDRAZÔNICOS INIBIDORES DE ENZIMAS HISTONA DESACETILASES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO. A presente invenção é relacionada a derivados N-acilidrazônicos que apresentam atividade inibidora da enzima histona desacetilase, a composições farmacêuticas antitumorais compreendendo tais compostos, e processos para a produção dos mesmos. A presente invenção ainda proporciona um método de tratamento de doenças proliferativas de células devido à propriedade de inibição de histona desacetilase.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção
**COMPOSTOS N-ACILIDRAZÔNICOS INIBIDORES DE ENZIMAS HISTONA
DESACETILASES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS
MESMOS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO**

Campo da Invenção

[001] A presente invenção é relacionada a derivados *N*-acilidrazônicos que apresentam atividade inibidora da enzima histona desacetilase, a composições farmacêuticas antitumorais compreendendo tais compostos, e processos para a produção dos mesmos. A presente invenção ainda proporciona um método de tratamento de doenças proliferativas de células devido à propriedade de inibição de histona desacetilases.

Antecedentes da Invenção

[002] A epigenética se preocupa com a herança da informação baseada nos níveis de expressão gênica, diferindo-se da genética que engloba a transmissão da informação com base na informação contida na sequência de DNA. As principais modificações epigenéticas encontradas em mamíferos são a metilação do DNA e as modificações pós-translacionais em histonas (acetilação, desacetilação, metilação, fosforilação, etc.) (Pachaiyappan, B. & Woster, P. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 21; Roper, S. & Esteller, M., *Mol. Oncol.*, **2007**, 1, 19).

[003] O desenvolvimento do câncer não se restringe às alterações genéticas, é necessário considerar que alterações epigenéticas também podem estar relacionadas com o processo de tumorigênese. Uma das modificações mais bem estudadas é a metilação do DNA e um caso particular é a hipermetilação de promotor de genes supressores de tumor, levando a não expressão deste gene e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de tumores (Esteller, M. *Oncogene*, **2002**, 21, 5427.; Roper, S. & Esteller, M., *Mol. Oncol.*, **2007**, 1, 19). Entretanto, é necessário reconhecer, que ao se ter um controle

epigenético inadequado, genes podem ser reprimidos, e quando estes genes se relacionam com genes supressores de tumor, inibidores de ciclo celular, fatores de diferenciação e indutores de apoptose, levam-se a uma perda da expressão dos respectivos produtos e, conseqüentemente, vantagens para o desenvolvimento tumoral (Glozak, M. A. & Seto, E. *Oncogene*, **2007**, 26, 5420).

[004] Nos últimos anos, o estudo do envolvimento de padrões anormais de modificações em histonas e a sua relação com o desenvolvimento do câncer experimentou um grande crescimento, estimulado, em grande parte pela aprovação do Vorinostat (ácido suberoilânilida hidroxâmico (**1**) – SAHA), em 2006, pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, para o tratamento de linfoma cutâneo de células T (Richon, V. M. *Br. J. Cancer*, **2006** 95, S2.; Witt, O. et al., *Cancer Lett.*, **2009**, 277, 8). O SAHA é um inibidor de histona desacetilase e atua na modulação da expressão gênica, importante na diferenciação celular (Richon, V. M. *Br. J. Cancer*, **2006**, 95, S2).

[005] O nucleossomo é um complexo multi-proteico altamente conservado, que ocorre a cada 200 ± 40 pares de bases em todos os genomas eucarióticos, sendo que 146 pares de bases se enrolam ao núcleo de histonas, que é formado a partir de duas cópias de cada uma das proteínas histonas, H2A, H2B, H3 e H4. Estas proteínas são dispostas em dois dímeros de H2A e H2B e um tetrâmero de H3 e H4, que dão origem a estrutura octamérica do núcleo de histonas (Kornberg, R. D. *Science*, **1974**, 184, 868.; Luger, K. et al., *Nature*, **1997**, 389, 251.; Kornberg, R. D. & Lorch, Y. *Cell*, **1999**, 98, 285). O nucleossomo é de extrema importância no empacotamento do DNA no núcleo e este empacotamento, geralmente inibe a interação com proteínas de ligação ao DNA, como por exemplo, fatores de transcrição (Luger, K. et al., *Nature*, **1997**, 389, 251).

[006] O núcleo de histonas é predominantemente globular, exceto pela presença de caudas *N*-terminais, ricas em resíduos de aminoácidos básicos, que não possuem uma estrutura definida, porém estas caudas conferem às

histonas a possibilidade de um grande número de modificações (Luger, K. et al., *Nature*, **1997**, 389, 251; Kouzarides, T. *Cell*, **2007**, 128, 693).

[007] As modificações mais bem caracterizadas e mais abundantes são a metilação e a acetilação das histonas. O padrão de acetilação das histonas é regulado por duas famílias de enzimas, na qual as histona acetiltransferases (HATs) catalisam a transferência de um grupo acetila para os resíduos de lisina nas caudas *N*-terminais e as histona desacetilases (HDACs) removem o grupo acetila destas proteínas (Kouzarides, T. *Cell*, **2007**, 128, 693).

[008] O balanço entre a acetilação e desacetilação das histonas pode afetar a estrutura da cromatina, uma vez que perturba as interações das histonas com o DNA. Quando ocorre a acetilação dos resíduos de lisina na posição ϵ -amino, a carga positiva deste resíduo é neutralizada e, portanto diminui a interação com o DNA carregado negativamente, favorecendo a uma configuração aberta da cromatina, que possibilita o acesso de fatores de transcrição específicos, além da maquinaria de transcrição. HDACs removem o grupo acetil e, conseqüentemente, levam a um estado compacto da cromatina, ou seja, a expressão gênica é silenciada (Glozak, M. A. & Seto, E. *Oncogene*, **2007**, 26, 5420; Kouzarides, T. *Cell*, **2007**, 128, 693). Além disso, algumas HDACs são reconhecidas por possuir importante função em proteínas não-histônicas, por meio do controle do padrão de acetilação de proteínas citoplasmáticas e fatores de transcrição (Witt, O. et al., *Cancer Lett.*, **2009**, 277, 8).

[009] No genoma humano foram identificados dezoito HDACs que podem ser divididas em dois grandes grupos: as HDACs dependentes de zinco (classes I, IIa, IIb e IV) e as HDACs dependentes de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD^+), conhecidas como sirtuins (classe III). As HDACs são ainda divididas de acordo com a sequência filogenética, na qual na classe I temos as HDAC1, HDAC2, HDAC3 e HDAC8; na classe IIa, as HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9; na classe IIb, a HDAC6 e HDAC10 e na

classe IV a HDAC 11, como único membro. As Sirtuins 1-7 formam a classe III (Gregoretto, I. V. et al., *J. Mol. Biol.*, **2004**, 338, 17; Witt, O. et al., *Cancer Lett.*, **2009**, 277, 8).

[010] As classes I, II e IV são ditas HDACs clássicas. Como estas possuem sítio catalítico dependente de zinco (Zn^{2+}), elas podem ser inibidas por compostos que possuem a habilidade de realizar quelatação com este íon, como por exemplo, ácidos hidroxâmicos. O termo “inibidores de histona desacetilase” é comumente utilizado para os compostos que possuem como alvo as HDAC clássicas (classe I, II e IV) (Gregoretto, I. V. et al., *J. Mol. Biol.*, **2004**, 338, 17; Witt, O. et al., *Cancer Lett.*, **2009**, 277, 8).

[011] Mutações somáticas nos genes das HDACs são raras, porém alterações da expressão e problemas na regulação desses genes podem estar relacionadas com o desenvolvimento de tumores por meio da alteração da transcrição gênica e por meio de proteínas não-histônicas (New, M. et al., *Mol. Oncol.*, **2012**, 6, 637).

[012] Desequilíbrio entre as atividades de HAT e HDAC, com consequente estado de hipoacetilação pode ser um passo necessário para a carcinogênese humana, já que um padrão anormal de modificação da histona H4, caracterizada por uma perda de mono-acetilação na lisina 16 e trimetilação da lisina 20, presente em sequências repetitivas do DNA é vista apenas em células cancerosas e é associada com processo de tumorigênese. Esta modificação em H4 é considerada uma assinatura do câncer. Além disso, pode-se observar super-expressão de HDAC em células cancerosas de diversos órgãos, tais como estômago, cólon e mama (Liu, T. et al., *Cancer Treat. Rev.*, **2006**, 32, 157).

[013] Translocações cromossomais podem levar a formação de proteínas quiméricas anormais que recrutam enzimas com atividades de HAT ou HDAC e pode levar a um efeito indesejado sobre a transcrição gênica. Em leucemias promielocíticas, a translocação cromossomal entre o receptor do ácido retinóico

α (RAR α) e a proteína de leucemia promielocítica (PML) leva a formação de uma proteína de fusão PML-RAR α (t15;17) que age como um repressor da transcrição por meio da interação de alta afinidade com correpressores e, conseqüente recrutamento de HDAC para os complexos (Epping, M. T. & Bernards, R. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **2009**, 41, 16; Liu, T. et al., *Cancer Treat. Rev.*, **2006**, 32, 157). O RAR α é um regulador da diferenciação mielóide, é membro da superfamília de receptores nucleares e atua como um fator de transcrição na presença do seu ligante, na ausência deste, o RAR α funciona como um repressor de transcrição. Quando o ácido retinóico se apresenta em concentrações fisiológicas ele promove alterações conformacionais no seu receptor e leva a liberação do complexo repressor, em seguida ocorre o recrutamento de co-ativadores que levam a transcrição, no entanto a proteína de fusão PML-RAR α possui a habilidade de ligar a complexos contendo HDAC e outras enzimas modificadoras da cromatina. Assim, o PML-RAR α deixa de ser sensível a concentrações fisiológicas do ácido retinóico, levando ao silenciamento da diferenciação celular (Botrugno, O. A. et al., *Cancer Lett.*, **2009**, 280, 134; Epping, M. T. & Bernards, R. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **2009**, 41, 16).

[014] A proteína de fusão PML-RAR α não é a única que inibe a sinalização do ácido retinoico, existem ainda outros produtos de translocação que compartilham características com o PML-RAR α , tais como o PLZF-RAR α (proteína de fusão do dedo de zinco da proteína de leucemia promielocítica com o RAR α), que é causada pela translocação t(11;17), esta é um tipo de leucemia promielocítica rara. Pode-se observar proteínas de fusão em leucemias mielocíticas agudas, tais como a translocação t(8,21) que gera o produto AML1-ETO (Botrugno, O. A. et al., *Cancer Lett.*, **2009**, 280, 134; Liu, T. et al., *Cancer Treat. Rev.*, **2006**, 32, 157).

[015] Conforme já observado, as HDACs controlam um grande número de processos que podem estar relacionados com o processo de tumorigênese e também com o crescimento e avanço do tumor. Assim, o desenvolvimento de

novos compostos inibidores de HDAC podem ser de grande interesse para a luta contra o câncer.

[016] Um grande número de compostos possui a habilidade de inibir a atividade das HDACs, principalmente da classe I e II, dentre os quais, a respeito de poucas exceções podem ser separados em classes estruturais, como hidroxamatos, carboxilatos, benzamidas, cetonas eletrofilicas e peptídeos macrocíclicos. Apesar de aparente diversidade estrutural, ambos compartilham um grupo farmacofórico em comum, que diz respeito a elementos de interação inibidor-enzima (Miller, T. A. et al., *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 5097; Patel, V. et al., *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 2185).

[017] De maneira geral, os inibidores de HDAC podem ser descritos por uma subunidade de interação com o metal, que realizará interação com o zinco no sítio ativo da enzima; um espaçador, que ocupará o canal das HDACs, portanto os compostos apresentam alguma relação estrutural com a lisina, sendo possível observar espaçadores lineares, cíclicos, saturados ou insaturados. E, por último, uma subunidade para reconhecimento da borda do sítio ativo, que consiste em grupos hidrofóbicos, mais frequentemente sistemas aromáticos (Miller, T. A. et al., *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 5097).

[018] A eficácia pré-clínica dos inibidores de HDAC é atribuída à ativação gênica promovida por estes agentes, que é relacionada com a indução da hiperacetilação das caudas N-terminais das histonas, que possibilitará o acesso de fatores de transcrição nos promotores dos genes. Entretanto, devido a presença de um grande número de substratos não-histônicos não é possível saber quais são os alvos chave da ação dos inibidores de HDAC, assim como a ação simultânea sobre muitos substratos pode ter um efeito sinérgico para o efeito final (Epping, M. T. & Bernards, R. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **2009**, 41, 16).

[019] Os inibidores de HDAC alteram a transcrição de uma pequena porção dos genes expressos, de 2 a 10%, por meio da acetilação de histonas e

acetilação de fatores de transcrição. Um gene que é comumente expresso é o inibidor de cinase ciclina-dependente p21^{WAF1}, este é responsável pela parada do ciclo celular em células transformadas. O aumento da expressão de p21 leva a hipofosforilação da proteína retinoblastoma (Rb) que leva ao seu estado supressor de crescimento que apresenta efeito citoprotetor (Bolden, J. E. et al., *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **2006**, 5, 769).

[020] Os inibidores de HDAC promovem a acetilação de um grande número de fatores de transcrição, dos quais cabe destacar fatores de grande importância no processo de carcinogênese, a exemplo do p53, um supressor de tumor, que ao ser acetilado, aumenta a sua ligação com o DNA que leva a transcrição dos genes regulados por este fator. A acetilação confere não apenas a ativação deste fator, assim como aumento da estabilidade, já que os resíduos acetilados se sobrepõem aqueles que seriam ubiquinados, encaminhando a proteína para degradação, com a expressão dos genes alvos, leva-se a indução dos pontos de checagem do ciclo celular relacionados a proliferação celular (Richon, V. M. *Br. J. Cancer*, **2006**, 95, S2; Roper, S. & Esteller, M, *Mol. Oncol.*, **2007**, 1, 19).

[021] Até o momento existem dois inibidores de HDAC aprovados pelo FDA para o tratamento de linfoma cutâneo de células T, sendo que o SAHA (**1**) foi aprovado inicialmente em 2006, seguido pelo depsipeptídeo cíclico romidepsina (FK228 (**3**)). Em 2011, FK228 (**3**) foi aprovado para o tratamento de linfoma periférico de células-T. O FK228 é um pentapeptídeo isolado de culturas de *Chromobacterium violacium*, que contém uma ligação dissulfeto que é reduzida *in vivo*, levando a sua forma ativa (**4**) (Figura 1) (Thaler, F & Mercurio, C. *ChemMedChem*, **2014**, 9, 523).

[022] Diversos outros inibidores de HDAC se encontram em fase clínica (Fase I, II ou III) para diversos tipos de cânceres, sólidos ou hematológicos. Embora possuam diversidade estrutural, todos apresentam requisitos estruturais semelhantes que conferem a habilidade de interagirem com as

histonas desacetilases, ou seja, eles apresentam em comum o modelo farmacofórico do tipo elemento de interação com a borda-espaçador-quelante, conforme descrito anteriormente (Bradner, J. E. et al. *Nat. Chem. Biol.*, **2010**, 6, 238).

[023] A literatura patentária contém diversos exemplos de compostos que atuam na inibição de HDAC, cabe destacar o grande número de documentos referentes ao ano de 2014, são eles US 2014/0142104, US 2014/0206645, US 2014/0371469, US 2014/0128391, WO 2014/014900, WO 2014/072714, WO 2014/116962, WO 2014/121062, WO 2014/131855, WO 2014/143666, WO 2014/147178, WO 2014/152444, WO 2014/159210, WO 2014/159218, WO 2014/160221, WO 2014/180984 e CN103880736A. Embora estes compostos protegidos por estes documentos apresentem uma grande diversidade estrutural, ambos apresentam os mesmos elementos de interação com o sítio ativo da enzima, que consiste no farmacóforo borda-espaçador-quelante.

[024] O documento CN103880841A apresenta a estrutura de compostos *N*-acilidrazônicos que são utilizados como inibidores de histona desacetilase, entretanto neste documento não é demonstrado nenhum tipo de substituição na função *N*-acilidrazona, como por exemplo, pelo uso da metila nas subunidades amídicas e imínicas, o que é demonstrado neste documento. Além disso, o grupo de interação com a borda da enzima é bem específico para os compostos mostrados no documento CN103880841A.

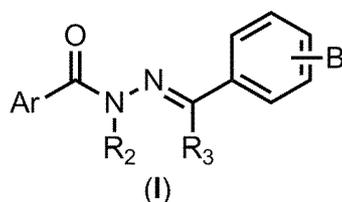
[025] Pode-se ver então que os compostos da presente invenção são de fato novos, e considerando os estudos realizados, pode-se afirmar que um técnico no assunto não se sentiria motivado a modificar, sem maiores dificuldades, as estruturas já existentes do estado da técnica de forma a alcançar os compostos da presente invenção, os quais apresentam perfil de atividade inibitório de HDAC diferenciado dos compostos *N*-acilidrazônicos já descritos, conferindo assim atividade inventiva à mesma.

Sumário da Invenção

[026] Em um primeiro aspecto, a presente invenção refere-se à

identificação de derivados N-acilidrazônicos que apresentam atividade inibidora de histona desacetilase (HDAC).

[027] São, portanto, objetos da invenção derivados N-acilidrazônicos com estrutura de acordo com a fórmula geral (I):



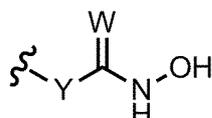
[028] Onde: Ar é fenila, naftila, fenila substituído e naftila substituído. Ar é heteroarila e heteroarila substituído, escolhido de: 1*H*-pirrol-2-il, 1*H*-pirrol-3-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, 1*H*-pirazol-1-il, 1*H*-pirazol-3-il, 1*H*-pirazol-4-il, 1*H*-pirazol-5-il, 1*H*-imidazol-1-il, 1*H*-imidazol-2-il, 1*H*-imidazol-4-il, 1*H*-imidazol-5-il, 1*H*-1,2,3-triazol-1-il, 1*H*-1,2,3-triazol-4-il, 1*H*-1,2,3-triazol-5-yl, 2*H*-1,2,3-triazol-2-il, 2*H*-1,2,3-triazol-4-il, 2*H*-1,2,3-triazol-5-il, 1*H*-1,2,4-triazol-1-il, 1*H*-1,2,4-triazol-3-il, 1*H*-1,2,4-triazol-5-il, 4*H*-1,2,4-triazol-4-il, 4*H*-1,2,4-triazol-3-il, 4*H*-1,2,4-triazol-5-il, 1*H*-tetrazol-1-il 1*H*-tetrazol-5-il, 2*H*-tetrazol-2-il, 2*H*-tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-oxadiazol-4-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1,2,5-tiadiazol-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, pirimidin-6-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, piridazin-5-il, piridazin-6-il, pirazin-2-il, pirazin-3-il, pirazin-5-il, pirazin-6-il, 1,3,5-triazin-2-il, 1,3,5-triazin-4-il, 1,3,5-triazin-6-il, 1,2,4-triazin-3-il, 1,2,4-triazin-5-il, 1,2,4-triazin-6-il, 1*H*-indol-1-il, 1*H*-indol-2-il, 1*H*-indol-3-il, 1*H*-indol-5-il, 1*H*-indol-6-il, 1*H*-indol-7-il, 1*H*-indol-8-il, 1*H*-indazol-3-il, 1*H*-indazol-5-il, 1*H*-indazol-6-il, 1*H*-indazol-7-il, 1*H*-indazol-8-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-8-il, benzofuran-2-il, benzofuran-3-il, benzofuran-5-il, benzofuran-6-il, benzofuran-7-il, benzofuran-8-il, benzo[*b*]tiofen-2-il, benzo[*b*]tiofen-3-il, benzo[*b*]tiofen-5-il, benzo[*b*]tiofen-6-il, benzo[*b*]tiofen-7-il, benzo[*b*]tiofen-8-il, quinolin-2-il, quinolin-

3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il, quinolin-8-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il, isoquinolin-8-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-5-il, quinazolin-6-il, quinazolin-7-il, quinazolin-8-il, quinoxalin-2-il, quinoxalin-3-il, quinoxalin-5-il, quinoxalin-6-il, quinoxalin-7-il, quinoxalin-8-il;

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H ou CH₃.

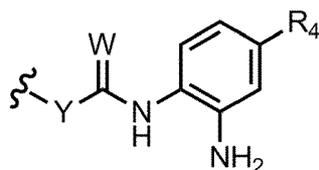
B é selecionado de: corresponde;

(a)



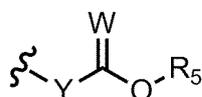
[029] Onde W é O ou S; Y está ausente ou é N, ou CH₂.

(b)



[030] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₄ é selecionado de hidrogênio, hidroxí, amino, halogênio, alcoxi, alcoxi substituído, alquilamino, alquilamino substituído, dialquilamino, dialquilaminosubstituído, alquilsulfonila substituído ou não substituído, CF₃, CN, N₃, NO₂, sulfonila, acila, alifático, alifático substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterociclo e heterociclos substituídos.

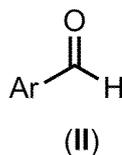
(c)



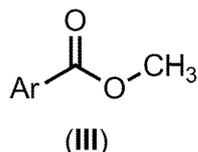
[031] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₅ é selecionado de hidrogênio e alquil inferiores. Ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

[032] É um adicional objeto da presente invenção um processo de produção dos derivados *N*-acilidrazônicos compreendendo as etapas de:

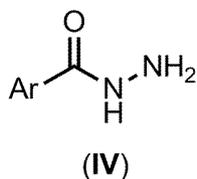
a) esterificação de um composto de fórmula geral (II):



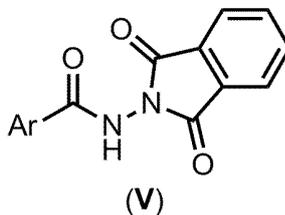
Para produzir um composto de fórmula geral (III):



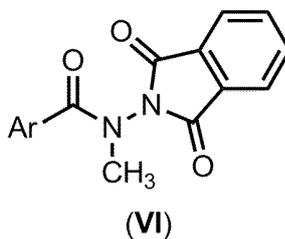
b) Hidrazinólise do composto obtido na etapa anterior gerando um composto de fórmula geral (IV):



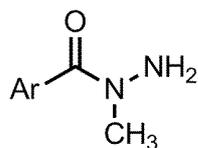
c) Proteção do grupo funcional amina com anidrido ftálico do composto obtido na etapa anterior formando o composto de fórmula geral (V):



d) *N*-metilação do composto obtido na etapa anterior formando o composto com fórmula geral (VI):

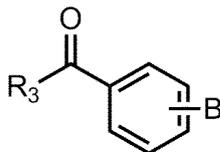


e) Desproteção de grupo funcional do composto obtido na etapa anterior gerando o composto de fórmula geral (VII):



(VII)

f) Condensação com os intermediários de fórmula geral (VIII), obtendo-se os compostos com fórmula geral (I)



(VIII)

g) Os compostos com formula geral (VIII) são obtidos através de uma reação de formação de cloreto ácido e posterior reação com os nucleófilos adequados.

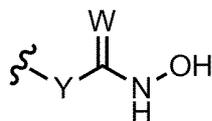
[033] Onde: Ar é fenila, naftila, fenila substituído e naftila substituído. Ar é heteroarila e heteroarila substituído, escolhido de: 1*H*-pirrol-2-il, 1*H*-pirrol-3-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, 1*H*-pirazol-1-il, 1*H*-pirazol-3-il, 1*H*-pirazol-4-il, 1*H*-pirazol-5-il, 1*H*-imidazol-1-il, 1*H*-imidazol-2-il, 1*H*-imidazol-4-il, 1*H*-imidazol-5-il, 1*H*-1,2,3-triazol-1-il, 1*H*-1,2,3-triazol-4-il, 1*H*-1,2,3-triazol-5-yl, 2*H*-1,2,3-triazol-2-il, 2*H*-1,2,3-triazol-4-il, 2*H*-1,2,3-triazol-5-il, 1*H*-1,2,4-triazol-1-il, 1*H*-1,2,4-triazol-3-il, 1*H*-1,2,4-triazol-5-il, 4*H*-1,2,4-triazol-4-il, 4*H*-1,2,4-triazol-3-il, 4*H*-1,2,4-triazol-5-il, 1*H*-tetrazol-1-il 1*H*-tetrazol-5-il, 2*H*-tetrazol-2-il, 2*H*-tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-oxadiazol-4-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1,2,5-tiadiazol-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, pirimidin-6-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, piridazin-5-il, piridazin-6-il, pirazin-2-il, pirazin-3-il, pirazin-5-il, pirazin-6-il, 1,3,5-triazin-2-il, 1,3,5-triazin-4-il, 1,3,5-triazin-6-il, 1,2,4-triazin-3-il, 1,2,4-triazin-5-il, 1,2,4-triazin-6-il, 1*H*-indol-1-il, 1*H*-

indol-2-il, 1*H*-indol-3-il, 1*H*-indol-5-il, 1*H*-indol-6-il, 1*H*-indol-7-il, 1*H*-indol-8-il, 1*H*-indazol-3-il, 1*H*-indazol-5-il, 1*H*-indazol-6-il, 1*H*-indazol-7-il, 1*H*-indazol-8-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-8-il, benzofuran-2-il, benzofuran-3-il, benzofuran-5-il, benzofuran-6-il, benzofuran-7-il, benzofuran-8-il, benzo[*b*]tiofen-2-il, benzo[*b*]tiofen-3-il, benzo[*b*]tiofen-5-il, benzo[*b*]tiofen-6-il, benzo[*b*]tiofen-7-il, benzo[*b*]tiofen-8-il, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il, quinolin-8-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il, isoquinolin-8-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-5-il, quinazolin-6-il, quinazolin-7-il, quinazolin-8-il, quinoxalin-2-il, quinoxalin-3-il, quinoxalin-5-il, quinoxalin-6-il, quinoxalin-7-il, quinoxalin-8-il;

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H ou CH₃.

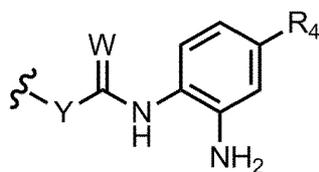
B é selecionado de: corresponde;

(a)



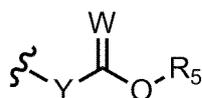
[034] Onde W é O ou S; Y está ausente ou é N, ou CH₂.

(b)



[035] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₄ é selecionado de hidrogênio, hidroxí, amino, halogênio, alcoxi, alcoxi substituído, alquilamino, alquilamino substituído, dialquilamino, dialquilaminosubstituído, alquilsulfonila substituído ou não substituído, CF₃, CN, N₃, NO₂, sulfonila, acila, alifático, alifático substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterociclo e heterociclos substituídos.

(c)

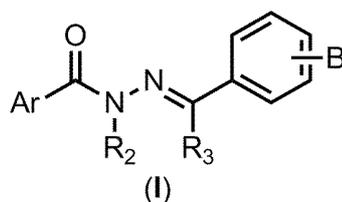


[036] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₅ é selecionado de hidrogênio e alquil inferiores.

[037] Em um segundo aspecto, a presente invenção proporciona alternativas para o tratamento de tumores através da regulação de processos epigenéticos, por meio da regulação da expressão gênica.

[038] É, portanto um adicional objeto da presente invenção uma composição farmacêutica compreendendo:

a) um derivado N-acilidrazônicos com estrutura de acordo com a fórmula geral (I):



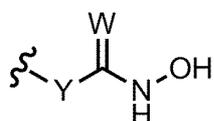
[039] Onde: Ar é fenila, naftila, fenila substituído e naftila substituído. Ar é heteroarila e heteroarila substituído, escolhido de: 1H-pirrol-2-il, 1H-pirrol-3-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, 1H-pirazol-1-il, 1H-pirazol-3-il, 1H-pirazol-4-il, 1H-pirazol-5-il, 1H-imidazol-1-il, 1H-imidazol-2-il, 1H-imidazol-4-il, 1H-imidazol-5-il, 1H-1,2,3-triazol-1-il, 1H-1,2,3-triazol-4-il, 1H-1,2,3-triazol-5-yl, 2H-1,2,3-triazol-2-il, 2H-1,2,3-triazol-4-il, 2H-1,2,3-triazol-5-il, 1H-1,2,4-triazol-1-il, 1H-1,2,4-triazol-3-il, 1H-1,2,4-triazol-5-il, 4H-1,2,4-triazol-4-il, 4H-1,2,4-triazol-3-il, 4H-1,2,4-triazol-5-il, 1H-tetrazol-1-il 1H-tetrazol-5-il, 2H-tetrazol-2-il, 2H-tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-oxadiazol-4-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1,2,5-tiadiazol-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, pirimidin-6-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, piridazin-5-il, piridazin-6-il, pirazin-2-il,

pirazin-3-il, pirazin-5-il, pirazin-6-il, 1,3,5-triazin-2-il, 1,3,5-triazin-4-il, 1,3,5-triazin-6-il, 1,2,4-triazin-3-il, 1,2,4-triazin-5-il, 1,2,4-triazin-6-il, 1*H*-indol-1-il, 1*H*-indol-2-il, 1*H*-indol-3-il, 1*H*-indol-5-il, 1*H*-indol-6-il, 1*H*-indol-7-il, 1*H*-indol-8-il, 1*H*-indazol-3-il, 1*H*-indazol-5-il, 1*H*-indazol-6-il, 1*H*-indazol-7-il, 1*H*-indazol-8-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-8-il, benzofuran-2-il, benzofuran-3-il, benzofuran-5-il, benzofuran-6-il, benzofuran-7-il, benzofuran-8-il, benzo[*b*]tiofen-2-il, benzo[*b*]tiofen-3-il, benzo[*b*]tiofen-5-il, benzo[*b*]tiofen-6-il, benzo[*b*]tiofen-7-il, benzo[*b*]tiofen-8-il, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il, quinolin-8-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il, isoquinolin-8-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-5-il, quinazolin-6-il, quinazolin-7-il, quinazolin-8-il, quinoxalin-2-il, quinoxalin-3-il, quinoxalin-5-il, quinoxalin-6-il, quinoxalin-7-il, quinoxalin-8-il.

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H ou CH₃.

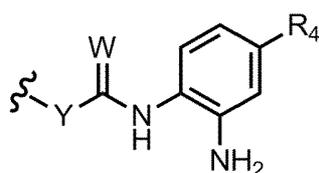
B é selecionado de: corresponde;

(a)



[040] Onde W é O ou S; Y está ausente ou é N, ou CH₂.

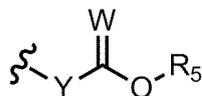
(b)



[041] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₄ é selecionado de hidrogênio, hidróxi, amino, halogênio, alcóxi, alcóxi substituído, alquilamino, alquilamino substituído, dialquilamino, dialquilaminosubstituído, alquilsulfonila substituído ou não substituído, CF₃, CN, N₃, NO₂, sulfonila, acila, alifático, alifático substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído,

heterociclo e heterociclos substituídos.

(c)

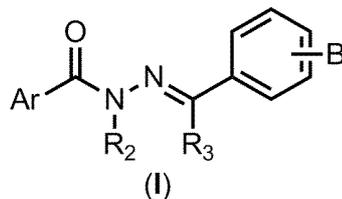


[042] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₅ é selecionado de hidrogênio e alquil inferiores. Ou seus sais farmacologicamente aceitáveis; e

b) um veículo farmacologicamente aceitável.

[043] É um adicional objeto da presente invenção um método de tratamento de doenças proliferativas compreendendo uma etapa de administração a um paciente de um derivado N-acilidrazônico com estrutura de acordo com a fórmula geral (I):

a) um derivado N-acilidrazônicos com estrutura de acordo com a fórmula geral (I):



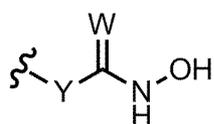
[044] Onde: Ar é fenila, naftila, fenila substituído e naftila substituído. Ar é heteroarila e heteroarila substituído, escolhido de: 1H-pirrol-2-il, 1H-pirrol-3-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, 1H-pirazol-1-il, 1H-pirazol-3-il, 1H-pirazol-4-il, 1H-pirazol-5-il, 1H-imidazol-1-il, 1H-imidazol-2-il, 1H-imidazol-4-il, 1H-imidazol-5-il, 1H-1,2,3-triazol-1-il, 1H-1,2,3-triazol-4-il, 1H-1,2,3-triazol-5-yl, 2H-1,2,3-triazol-2-il, 2H-1,2,3-triazol-4-il, 2H-1,2,3-triazol-5-il, 1H-1,2,4-triazol-1-il, 1H-1,2,4-triazol-3-il, 1H-1,2,4-triazol-5-il, 4H-1,2,4-triazol-4-il, 4H-1,2,4-triazol-3-il, 4H-1,2,4-triazol-5-il, 1H-tetrazol-1-il 1H-tetrazol-5-il, 2H-tetrazol-2-il, 2H-tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-

oxadiazol-4-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1,2,5-tiadiazol-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, pirimidin-6-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, piridazin-5-il, piridazin-6-il, pirazin-2-il, pirazin-3-il, pirazin-5-il, pirazin-6-il, 1,3,5-triazin-2-il, 1,3,5-triazin-4-il, 1,3,5-triazin-6-il, 1,2,4-triazin-3-il, 1,2,4-triazin-5-il, 1,2,4-triazin-6-il, 1*H*-indol-1-il, 1*H*-indol-2-il, 1*H*-indol-3-il, 1*H*-indol-5-il, 1*H*-indol-6-il, 1*H*-indol-7-il, 1*H*-indol-8-il, 1*H*-indazol-3-il, 1*H*-indazol-5-il, 1*H*-indazol-6-il, 1*H*-indazol-7-il, 1*H*-indazol-8-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-8-il, benzofuran-2-il, benzofuran-3-il, benzofuran-5-il, benzofuran-6-il, benzofuran-7-il, benzofuran-8-il, benzo[*b*]tiofen-2-il, benzo[*b*]tiofen-3-il, benzo[*b*]tiofen-5-il, benzo[*b*]tiofen-6-il, benzo[*b*]tiofen-7-il, benzo[*b*]tiofen-8-il, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il, quinolin-8-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il, isoquinolin-8-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-5-il, quinazolin-6-il, quinazolin-7-il, quinazolin-8-il, quinoxalin-2-il, quinoxalin-3-il, quinoxalin-5-il, quinoxalin-6-il, quinoxalin-7-il, quinoxalin-8-il.

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H ou CH₃.

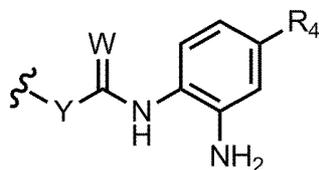
B é selecionado de: corresponde;

(a)



[045] Onde W é O ou S; Y está ausente ou é N, ou CH₂.

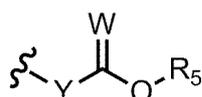
(b)



[046] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₄ é selecionado de hidrogênio, hidroxí, amino, halogênio, alcoxi, alcoxi substituído, alquilamino,

alquilamino substituído, dialquilamino, dialquilaminosubstituído, alquilsulfonila substituído ou não substituído, CF₃, CN, N₃, NO₂, sulfonila, acila, alifático, alifático substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterociclo e heterociclos substituídos.

(c)



[047] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₅ é selecionado de hidrogênio e alquil inferiores. Ou seus sais farmacologicamente aceitáveis;

[048] Em uma realização preferencial, os derivados são escolhidos do grupo que compreende:

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5g** - LASSBio – 1908)

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5h** - LASSBio – 1909)

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5i** - LASSBio – 1910)

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5j** - LASSBio–1911)

Descrição das Figuras

Figura 1: Inibidores de HDAC aprovados pelo FDA.

Figura 2: Gênese dos novos derivados *N*-acilidrazônicos desenhados a partir da tricostatina A (**2**).

Figura 3: Ancoramento molecular do composto SAHA (**1**) (**A**), LASSBio-1909 (**5h**) (**B**), LASSBio-1910 (**5i**) (**D**) e LASSBio-1911 (**5j**) (**C**). Os estudos de ancoramento molecular rígido foram realizados no programa GOLD 5.1 (CCDC; Número da Licença: G/414/2006).

Figura 4: Determinação da Cl₅₀ em HDAC de fígado de rato de LASSBio-1909 (**5h**).

Figura 5: Determinação da Cl₅₀ em HDAC de fígado de rato de

LASSBio-1910 (5i)

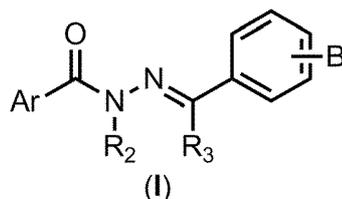
Figura 6: Determinação da Cl_{50} em HDAC de fígado de rato de LASSBio-1911 (5j).

Descrição Detalhada da Invenção

[049] Os exemplos seguintes têm o intuito apenas de ilustrar, sem limitar o escopo da presente invenção. Quaisquer variações passíveis de serem realizadas por um técnico no assunto devem ser consideradas como dentro do escopo da presente invenção.

Derivados *N*-acilidrazônicos

[050] Os derivados da presente invenção são derivados *N*-acilidrazônicos com estrutura de acordo com a fórmula geral (I):



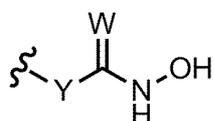
[051] Onde: Ar é fenila, naftila, fenila substituído e naftila substituído. Ar é heteroarila e heteroarila substituído, escolhido de: 1*H*-pirrol-2-il, 1*H*-pirrol-3-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, 1*H*-pirazol-1-il, 1*H*-pirazol-3-il, 1*H*-pirazol-4-il, 1*H*-pirazol-5-il, 1*H*-imidazol-1-il, 1*H*-imidazol-2-il, 1*H*-imidazol-4-il, 1*H*-imidazol-5-il, 1*H*-1,2,3-triazol-1-il, 1*H*-1,2,3-triazol-4-il, 1*H*-1,2,3-triazol-5-yl, 2*H*-1,2,3-triazol-2-il, 2*H*-1,2,3-triazol-4-il, 2*H*-1,2,3-triazol-5-il, 1*H*-1,2,4-triazol-1-il, 1*H*-1,2,4-triazol-3-il, 1*H*-1,2,4-triazol-5-il, 4*H*-1,2,4-triazol-4-il, 4*H*-1,2,4-triazol-3-il, 4*H*-1,2,4-triazol-5-il, 1*H*-tetrazol-1-il 1*H*-tetrazol-5-il, 2*H*-tetrazol-2-il, 2*H*-tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-oxadiazol-4-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1,2,5-tiadiazol-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, pirimidin-6-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, piridazin-5-il, piridazin-6-il, pirazin-2-il,

pirazin-3-il, pirazin-5-il, pirazin-6-il, 1,3,5-triazin-2-il, 1,3,5-triazin-4-il, 1,3,5-triazin-6-il, 1,2,4-triazin-3-il, 1,2,4-triazin-5-il, 1,2,4-triazin-6-il, 1*H*-indol-1-il, 1*H*-indol-2-il, 1*H*-indol-3-il, 1*H*-indol-5-il, 1*H*-indol-6-il, 1*H*-indol-7-il, 1*H*-indol-8-il, 1*H*-indazol-3-il, 1*H*-indazol-5-il, 1*H*-indazol-6-il, 1*H*-indazol-7-il, 1*H*-indazol-8-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-8-il, benzofuran-2-il, benzofuran-3-il, benzofuran-5-il, benzofuran-6-il, benzofuran-7-il, benzofuran-8-il, benzo[*b*]tiofen-2-il, benzo[*b*]tiofen-3-il, benzo[*b*]tiofen-5-il, benzo[*b*]tiofen-6-il, benzo[*b*]tiofen-7-il, benzo[*b*]tiofen-8-il, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il, quinolin-8-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il, isoquinolin-8-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-5-il, quinazolin-6-il, quinazolin-7-il, quinazolin-8-il, quinoxalin-2-il, quinoxalin-3-il, quinoxalin-5-il, quinoxalin-6-il, quinoxalin-7-il, quinoxalin-8-il.

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H ou CH₃.

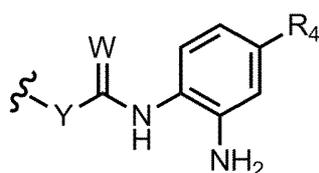
B é selecionado de: corresponde;

(a)



[052] Onde W é O ou S; Y está ausente ou é N, ou CH₂.

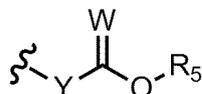
(b)



[053] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₄ é selecionado de hidrogênio, hidróxi, amino, halogênio, alcoxi, alcoxi substituído, alquilamino, alquilamino substituído, dialquilamino, dialquilaminosubstituído, alquilsulfonila substituído ou não substituído, CF₃, CN, N₃, NO₂, sulfonila, acila, alifático, alifático substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído,

heterociclo e heterociclos substituídos.

(c)



[054] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₅ é selecionado de hidrogênio e alquil inferiores. Ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis;

[055] A título de exemplificação, neste relatório é descrita a síntese dos compostos:

Ácido (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzóico (**5a - LASSBio – 1902**)

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzoato de metila (**5b - LASSBio – 1903**)

ácido (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzóico (**5d - LASSBio – 1905**)

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzoato de metila (**5e - LASSBio – 1906**)

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5g - LASSBio – 1908**)

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5h - LASSBio – 1909**)

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5i - LASSBio – 1910**)

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5j - LASSBio–1911**)

ácido (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzóico (**5k - LASSBio – 1912**)

ácido (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)metilhidrazono)metil)benzóico (**5l - LASSBio – 1913**)

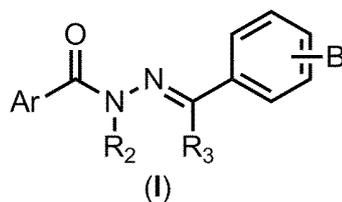
(*E*)-4-(1-(2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)etil)-*N*-hidroxibenzamide (**5m**)

(*E*)-4-(1-(2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)etil)-*N*-hidroxibenzamide (**5n**)

Composição Farmacêutica

[056] A presente invenção compreende a composição farmacêutica para o tratamento de doenças proliferativas com:

a) Derivados *N*-acilidrazônicos com estrutura de acordo com a fórmula geral (I):



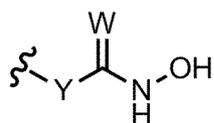
[057] Onde: Ar é fenila, naftila, fenila substituído e naftila substituído. Ar é heteroarila e heteroarila substituído, escolhido de: 1*H*-pirrol-2-il, 1*H*-pirrol-3-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, 1*H*-pirazol-1-il, 1*H*-pirazol-3-il, 1*H*-pirazol-4-il, 1*H*-pirazol-5-il, 1*H*-imidazol-1-il, 1*H*-imidazol-2-il, 1*H*-imidazol-4-il, 1*H*-imidazol-5-il, 1*H*-1,2,3-triazol-1-il, 1*H*-1,2,3-triazol-4-il, 1*H*-1,2,3-triazol-5-yl, 2*H*-1,2,3-triazol-2-il, 2*H*-1,2,3-triazol-4-il, 2*H*-1,2,3-triazol-5-il, 1*H*-1,2,4-triazol-1-il, 1*H*-1,2,4-triazol-3-il, 1*H*-1,2,4-triazol-5-il, 4*H*-1,2,4-triazol-4-il, 4*H*-1,2,4-triazol-3-il, 4*H*-1,2,4-triazol-5-il, 1*H*-tetrazol-1-il, 1*H*-tetrazol-5-il, 2*H*-tetrazol-2-il, 2*H*-tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-oxadiazol-4-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1,2,5-tiadiazol-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, pirimidin-6-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, piridazin-5-il, piridazin-6-il, pirazin-2-il, pirazin-3-il, pirazin-5-il, pirazin-6-il, 1,3,5-triazin-2-il, 1,3,5-triazin-4-il, 1,3,5-triazin-6-il, 1,2,4-triazin-3-il, 1,2,4-triazin-5-il, 1,2,4-triazin-6-il, 1*H*-indol-1-il, 1*H*-indol-2-il, 1*H*-indol-3-il, 1*H*-indol-5-il, 1*H*-indol-6-il, 1*H*-indol-7-il, 1*H*-indol-8-il, 1*H*-indazol-3-il, 1*H*-indazol-5-il, 1*H*-indazol-6-il, 1*H*-indazol-7-il, 1*H*-indazol-8-il,

1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-8-il, benzofuran-2-il, benzofuran-3-il, benzofuran-5-il, benzofuran-6-il, benzofuran-7-il, benzofuran-8-il, benzo[*b*]tiofen-2-il, benzo[*b*]tiofen-3-il, benzo[*b*]tiofen-5-il, benzo[*b*]tiofen-6-il, benzo[*b*]tiofen-7-il, benzo[*b*]tiofen-8-il, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il, quinolin-8-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il, isoquinolin-8-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-5-il, quinazolin-6-il, quinazolin-7-il, quinazolin-8-il, quinoxalin-2-il, quinoxalin-3-il, quinoxalin-5-il, quinoxalin-6-il, quinoxalin-7-il, quinoxalin-8-il.

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H ou CH₃.

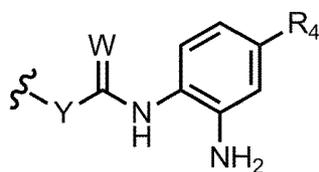
B é selecionado de: corresponde;

(a)



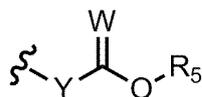
[058] Onde W é O ou S; Y está ausente ou é N, ou CH₂.

(b)



[059] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₄ é selecionado de hidrogênio, hidroxí, amino, halogênio, alcoxi, alcoxi substituído, alquilamino, alquilamino substituído, dialquilamino, dialquilaminosubstituído, alquilsulfonila substituído ou não substituído, CF₃, CN, N₃, NO₂, sulfonila, acila, alifático, alifático substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterociclo e heterociclos substituídos.

(c)



[060] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₅ é selecionado de hidrogênio e alquil inferiores. Ou seus sais farmacologicamente aceitáveis e b) um veículo farmacologicamente aceitável.

[061] A composição farmacêutica aqui descrita preferencialmente compreende um ativo selecionado dentre LASSBio-1909 (**5h**), LASSBio-1911 (**5j**), LASSBio-1910 (**5i**), LASSBio-1908 (**5g**), e seus congêneres (**5a-n**), agentes desenhados como inibidores de HDAC desenhados a partir da Tricostatina A (**2**) (Figura 2).

[062] As composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção são normalmente preparadas seguindo métodos convencionais e podem ser administrados em uma variedade de formas de dosagem, por exemplo, oralmente, na forma de tabletes, cápsulas, açúcar ou tabletes cobertos de filme, soluções líquidas ou suspensões; via retal na forma de supositórios; parenteralmente, isto é via intramuscular, ou por infusão ou injeção intravenosa e/ou intratecal e/ou intraespinal.

[063] Por exemplo, as formas orais sólidas podem conter juntamente com o composto ativo, diluentes, isto é lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata; lubrificantes, isto é sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou de cálcio, e/ou glicóis de polietileno; agentes de ligação, por exemplo amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil pirrolidona; agentes desagregantes, por exemplo um amido, ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido de sódio; mistura efervescentes; corantes; açucarados; agentes úmidos tais como lectina, polisorbatos, laurilsulfatos; e, em geral, substâncias inativas farmacologicamente e não tóxicas usadas em formulações farmacêuticas. Preparações ditas farmacêuticas podem ser manufaturadas de forma conhecida, por exemplo, por meios de mistura, granulação, prensagem em pastilha, cobertura de açúcar, ou processos de revestimento de filme.

[064] As dispersões líquidas para administração oral podem ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões. Os xaropes podem conter como carreador, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manita e/ou

sorbitol. As suspensões e as emulsões podem conter como carreador, por exemplo, uma goma natural, ágar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose, ou álcool polivinil.

[065] As suspensões ou soluções para injeções intramusculares podem conter, juntas com o composto ativo, um carreador farmacologicamente aceitável, isto é água estéril, óleo de oliva, oleato de etil, glicóis, isto é glicol de propileno, e, se desejado, quantidade apropriada de hidróclorato de lidocaína. As soluções para injeções intravenosas ou infusões podem conter como carreador, por exemplo, água estéril ou preferencialmente eles podem estar na forma de soluções salina estéril, aquosa, isotônica ou eles podem conter como carreador propilenoglicol.

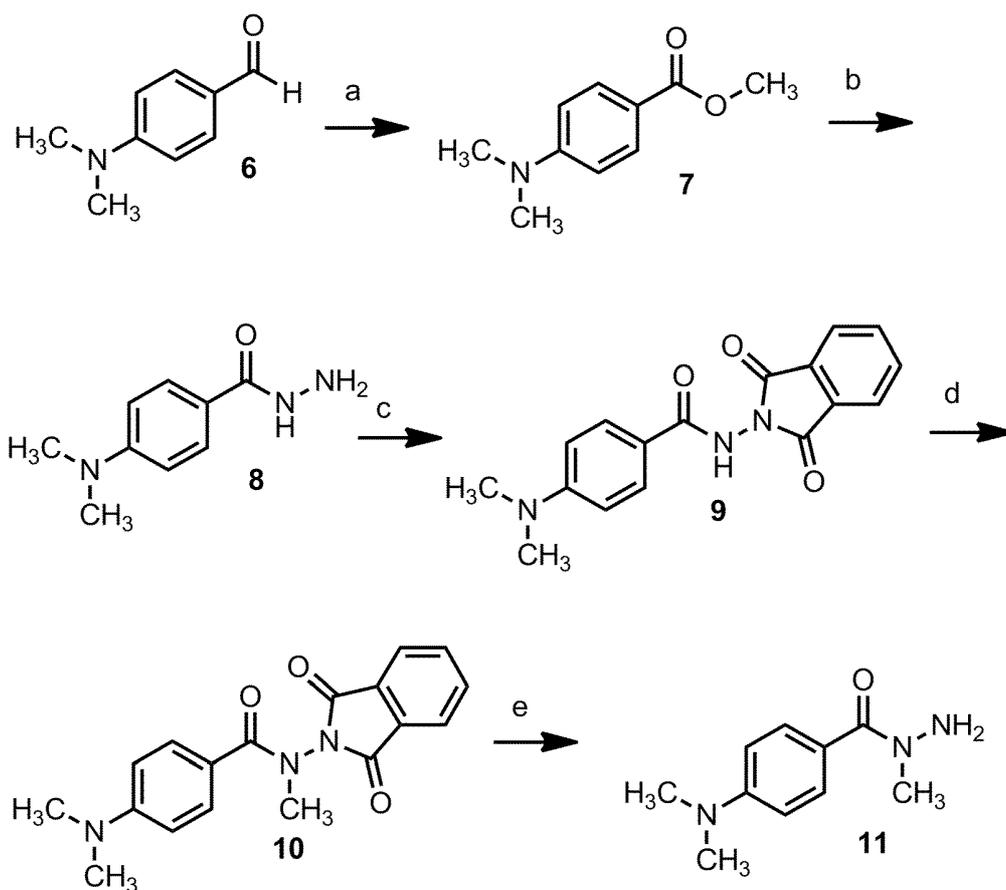
[066] Os supositórios podem conter juntamente com o composto ativo um carreador farmacologicamente aceitável, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, polioxietileno de sorbitano, surfactante de éster de ácido graxo ou lecitina.

Processo de Produção dos derivados N-acilidrazônicos

[067] Os compostos da presente invenção foram planejados através de sínteses convergentes, obtidos em bons a excelentes rendimentos químicos, empregando-se metodologia sintética aqui descrita (Esquemas 1, 2 e 3) e utilizando reações clássicas como:

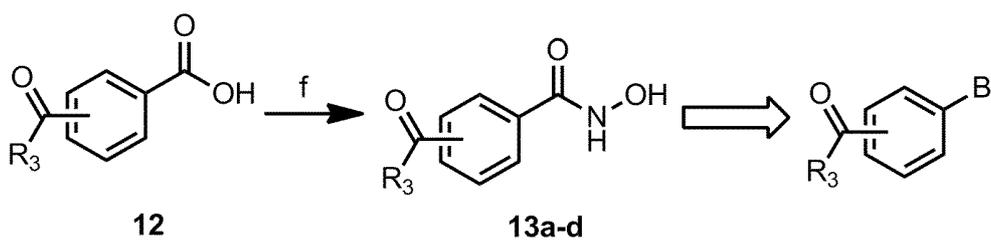
- Interconversão de Grupos Funcionais
- Proteção e Desproteção de grupo funcional
- Reação de condensação em meio ácido

Esquema 1



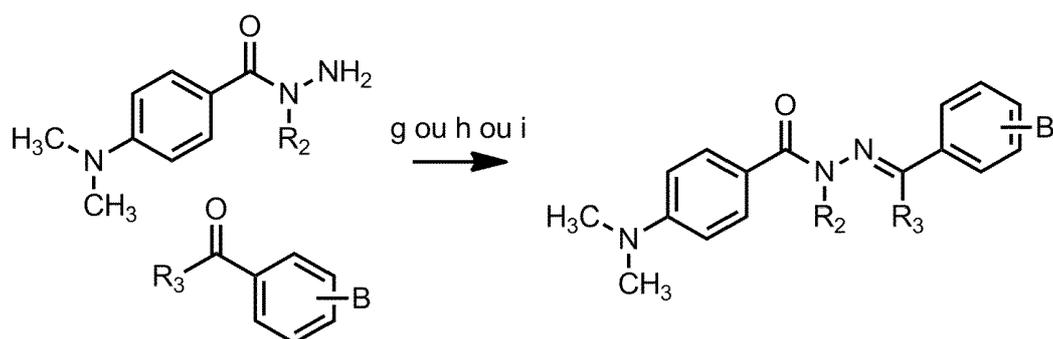
^aReagentes e condições: **a**) KOH, I₂, Metanol, 0°C, 10h, 57%; **b**) N₂H₄.H₂O, Etanol, 80°C, 18h, 95%; **c**) anidrido ftálico, sem solvente, 180°C, 2h, 76%; **d**) CH₃I, K₂CO₃, Acetona, 50°C, 18h, 92%; **e**) N₂H₄.H₂O, Etanol, 80°C, 2h, 79%.

Esquema 2



^aReagentes e condições: **f**) (1) cloreto de oxalila, CH₂Cl₂, cat. DMF, 0°C., 2 h (2) NH₂OH (solução aquosa a 50%), TEA, THF, 0°C., 20', 64-70%;

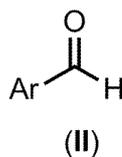
Esquema 3:



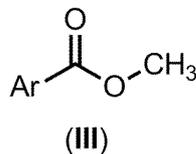
^aReagentes e condições: **g**) HCl_{aq} 37% cat., Etanol, t.a., 64-98%; **h**) AcOH cat., Etanol, micro-ondas, 80°C, 30min, 45%; **i**) AcOH cat., Etanol, micro-ondas, 135°C, 120min, 38%;

[068] O processo de produção dos derivados de fórmula geral (I) compreende então as etapas de:

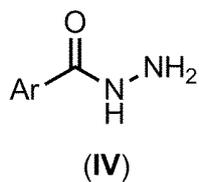
a) esterificação de um composto de fórmula geral (II):



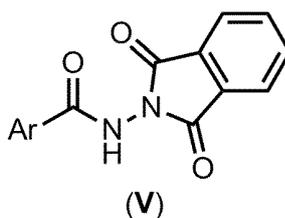
Para produzir um composto de fórmula geral (III):



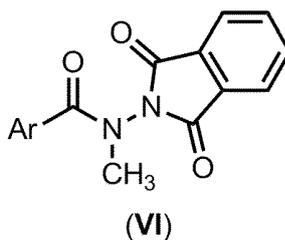
b) Hidrazinólise do composto obtido na etapa anterior gerando um composto de fórmula geral (IV):



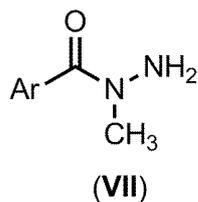
c) Proteção do grupo funcional amina com anidrido ftálico do composto obtido na etapa anterior formando o composto de fórmula geral (V):



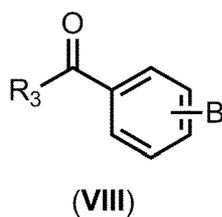
d) *N*-metilação do composto obtido na etapa anterior formando o composto com fórmula geral (VI):



e) Desproteção de grupo funcional do composto obtido na etapa anterior gerando o composto de fórmula geral (VII):



f) Condensação com os intermediários de fórmula geral (VIII), obtendo-se os compostos com fórmula geral (I)



g) Os compostos com formula geral (VIII) são obtidos através de uma reação de formação de cloreto ácido e posterior reação com os nucleófilos adequados.

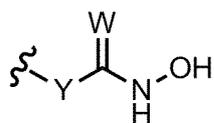
[069] Onde: Ar é fenila, naftila, fenila substituído e naftila substituído. Ar é heteroarila e heteroarila substituído, escolhido de:

1*H*-pirrol-2-il, 1*H*-pirrol-3-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, 1*H*-pirazol-1-il, 1*H*-pirazol-3-il, 1*H*-pirazol-4-il, 1*H*-pirazol-5-il, 1*H*-imidazol-1-il, 1*H*-imidazol-2-il, 1*H*-imidazol-4-il, 1*H*-imidazol-5-il, 1*H*-1,2,3-triazol-1-il, 1*H*-1,2,3-triazol-4-il, 1*H*-1,2,3-triazol-5-yl, 2*H*-1,2,3-triazol-2-il, 2*H*-1,2,3-triazol-4-il, 2*H*-1,2,3-triazol-5-il, 1*H*-1,2,4-triazol-1-il, 1*H*-1,2,4-triazol-3-il, 1*H*-1,2,4-triazol-5-il, 4*H*-1,2,4-triazol-4-il, 4*H*-1,2,4-triazol-3-il, 4*H*-1,2,4-triazol-5-il, 1*H*-tetrazol-1-il 1*H*-tetrazol-5-il, 2*H*-tetrazol-2-il, 2*H*-tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-oxadiazol-4-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1,2,5-tiadiazol-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, pirimidin-6-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, piridazin-5-il, piridazin-6-il, pirazin-2-il, pirazin-3-il, pirazin-5-il, pirazin-6-il, 1,3,5-triazin-2-il, 1,3,5-triazin-4-il, 1,3,5-triazin-6-il, 1,2,4-triazin-3-il, 1,2,4-triazin-5-il, 1,2,4-triazin-6-il, 1*H*-indol-1-il, 1*H*-indol-2-il, 1*H*-indol-3-il, 1*H*-indol-5-il, 1*H*-indol-6-il, 1*H*-indol-7-il, 1*H*-indol-8-il, 1*H*-indazol-3-il, 1*H*-indazol-5-il, 1*H*-indazol-6-il, 1*H*-indazol-7-il, 1*H*-indazol-8-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-8-il, benzofuran-2-il, benzofuran-3-il, benzofuran-5-il, benzofuran-6-il, benzofuran-7-il, benzofuran-8-il, benzo[*b*]tiofen-2-il, benzo[*b*]tiofen-3-il, benzo[*b*]tiofen-5-il, benzo[*b*]tiofen-6-il, benzo[*b*]tiofen-7-il, benzo[*b*]tiofen-8-il, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il, quinolin-8-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il, isoquinolin-8-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-5-il, quinazolin-6-il, quinazolin-7-il, quinazolin-8-il, quinoxalin-2-il, quinoxalin-3-il, quinoxalin-5-il, quinoxalin-6-il, quinoxalin-7-il, quinoxalin-8-il.

R_2 e R_3 correspondem, independentemente, a H ou CH_3 .

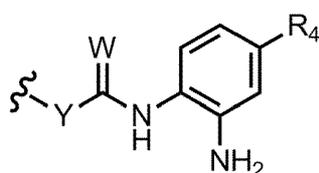
B é selecionado de: corresponde;

(a)



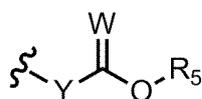
[070] Onde W é O ou S; Y está ausente ou é N, ou CH₂.

(b)



[071] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₄ é selecionado de hidrogênio, hidróxi, amino, halogênio, alcoxi, alcoxi substituído, alquilamino, alquilamino substituído, dialquilamino, dialquilaminosubstituído, alquilsulfonila substituído ou não substituído, CF₃, CN, N₃, NO₂, sulfonila, acila, alifático, alifático substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterociclo e heterociclos substituídos.

(c)



[072] Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₅ é selecionado de hidrogênio e alquil inferiores.

[073] Mais especificamente, os compostos (**5a-5n**) da presente invenção podem ser preparados por uma etapa chave de condensação que compreende a reação entre os intermediários hidrazídicos (**8** e **11**) e os intermediários funcionalizados com a carbonila de cetona ou aldeído de fórmula geral VIII (Esquema 3).

[074] Ainda mais particularmente, Ácido (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzóico (**5a - LASSBio - 1902**), (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzoato de metila (**5b - LASSBio - 1903**), (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzoato de metila (**5c - LASSBio - 1904**), ácido (*E*)-4-((2-(4-

(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzóico (**5d** - **LASSBio** – **1905**), (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzoato de metila (**5e** - **LASSBio** – **1906**), (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzoato de metila (**5f** - **LASSBio** – **1907**), (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5g** - **LASSBio** – **1908**), (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5h** - **LASSBio** – **1909**), (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5i** - **LASSBio** – **1910**), (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5j** - **LASSBio** – **1911**), ácido (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzóico (**5k** - **LASSBio** – **1912**), ácido (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)metilhidrazono)metil)benzóico (**5l** - **LASSBio** – **1913**), (*E*)-4-(1-(2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)etil)-*N*-hidroxibenzamide (**5m**), (*E*)-4-(1-(2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)etil)-*N*-hidroxibenzamide (**5n**) e seus isómeros e regioisômeros foram planejados a partir de modificações estruturais da Tricostatina A (Figura 2); e desenhados racionalmente como inibidores de histona desacetilase, o planejamento foi confirmado se utilizando modelagem molecular por ancoramento rígido (Figuras 3 e 4).

[075] Uma descrição detalhada dos métodos sintéticos desta invenção para alguns dos compostos reivindicados é relatada nos exemplos a seguir.

Exemplo 1 - 4-dimetilamino-benzoato de metila (7)

[076] Em um balão reacional de 50 mL, adicionou-se 500 mg (3,35 mmoles) de 4-dimetilamino-benzaldeído (**6**) e solubilizou-se com 5 mL de metanol, a mistura reacional foi levada a agitação sob banho de gelo (0 °C). Em seguida, em dois Erlenmeyers, pesou-se, separadamente, 1,105 g de iodo molecular (I₂) (4,35 mmoles) e 487,76 mg de hidróxido de potássio (KOH) (8,71 mmoles). O conteúdo de cada um dos frascos foi solubilizado com 10 mL de metanol, com auxílio de um aparelho de ultrassom. A solução de KOH em metanol foi colocada em banho de gelo para alcançar a temperatura de 0°C. A

solução de KOH em metanol e a solução de iodo em metanol foram adicionadas separadamente na solução contendo o aldeído, a ordem não é importante, no entanto, o iodo e o KOH não podem ser misturados antes de serem adicionados. Após a adição de todo o conteúdo, a mistura reacional permaneceu sob agitação a 0°C por 10h, em que por meio do monitoramento por CCD (Rf: 0,62; eluente: hexano:acetato de etila 20%; revelador: UV em 254 nm), observou-se que a reação não acontecia de maneira completa. Foram adicionados 50 mL de solução de bissulfito de sódio no meio reacional e o conteúdo foi agitado por 30 minutos a 0°C, observando-se a formação de um precipitado branco, que foi filtrado, resultando em 339,7 mg de um sólido branco (4-dimetilamino-benzoato de metila) com ponto de fusão de 97 – 99°C, em 57% de rendimento.

[077] **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7,91 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H-2 e H-6); 6,66 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H3 e H5); 3,85 (3H, s, -OCH₃); 3,03 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[078] **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 167,57 (C=O); 153,25 (C-4); 131,35 (C-2 e C-6); 117,25 (C-1); 110,94 C-3 e C-5); 51,58 (-OCH₃); 40,29 (-N(CH₃)₂).

[079] **IV (cm⁻¹):** 1697,82 (ν C=O); 1278,09 (ν C-O).

Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva): 179,97 (M+H)

Exemplo 2 - 4-dimetilamino-benzoidrazida (8)

[080] Em um balão de 50 mL adicionou-se 2,93 g de 4-dimetilamino-benzoato de metila (**7**) (16,35 mmoles), 20 mL de metanol e 8,0 mL de hidrato de hidrazina (163,51 mmoles). A mistura reacional foi mantida sob agitação sob temperatura de refluxo, em torno de 70°C por 18h. Após este tempo, a análise da placa de CCD da reação, foi possível observar o término da reação (Rf: 0,36; eluente: diclorometano:metanol 5%; revelador: UV em 254 nm). O metanol foi concentrado sob pressão reduzida, levando a precipitação de um

sólido branco que foi filtrado e lavado com 50 mL de hexano e 50 mL de éter etílico. Foi obtido 2,77g deste sólido branco, com ponto de fusão de 170-172°C.

[081] **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 9,39 (1H, sl, N-H amida); 7,69 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H-2 e H-6); 6,65 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H3 e H5); 4,33 (2H, sl, -NH₂); 2,95 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[082] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 166,28 (C=O); 152,03 (C-4); 128,22 (C-2 e C-6); 119,55 (C-1); 110,85 (C-3 e C-5); 39,69 (-N(CH₃)₂).

[083] **IV (cm⁻¹):** 3295,96 e 3179,97 (ν -NH₂, estiramento assimétrico e simétrico); 3261,55 (ν N-H de amida); 1596,98 (ν C=O amida).

Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva): 179,96 (M+H)

Exemplo 3 - 4-(dimetilamino)-*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzamida (9)

[084] Em um balão de 50 mL adicionou-se 500 mg de 4-dimetilamino-benzoidrazida (**8**) (2,847 mmoles) e deixou-se o conteúdo do balão sob agitação a temperatura de 180°C até se observar a fusão do conteúdo, após isto adicionou-se 843,47 mg (5,695 mmoles) de anidrido ftálico. Durante a adição do anidrido ftálico, se observou a formação de um sólido amarelo no meio da mistura reacional, sendo que anteriormente a adição, ambos os sólidos se apresentavam com coloração branca. A reação foi mantida sob agitação a 180°C por 2h, quando ao se realizar CCD, observou-se a ausência da mancha da hidrazida e o surgimento de uma mancha amarelada (Rf: 0,45; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm). Ao se retirar o balão reacional do aquecimento, tentou-se solubilizar o conteúdo com solvente orgânico, entretanto o produto formado apresentava baixa solubilidade em hexano e diclorometano, logo o sólido foi triturado com auxílio de um gral e pistilo, em seguida foi lavado com 100 mL de hexano e 100 mL de diclorometano para remover o excesso de anidrido ftálico. Por último, o sólido foi lavado com 100 mL de solução de carbonato de sódio saturado. Foi obtido

668 mg (76% de rendimento) de um sólido amarelo, com ponto de fusão superior a 250°C.

[085] **RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 10,86 (1H, sl, N-H amida); 8,06 - 7,88 (4H, m, H-2', H-3', H-4' e H-5'); 7,82 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H-2 e H-6); 6,77 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H-3 e H-5); 3,01 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[086] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 165,87 (C=O imida); 165,26 (C=O amida); 153,10 (C-4); 135,44 (C-3' e C-4'); 129,64 (C-1' e C-6'); 129,43 (C-2 e C-6); 123,85 (C-2' e C-5'); 116,82 (C-1); 110,86 (C-3 e C-5); 39,70 (-N(CH₃)₂).

[087] **IV (cm⁻¹):** 3275,30 (ν N-H de amida); 1732,67 e 1654,60 (ν C=O de imida, estiramento assimétrico e simétrico); 1599,04 (ν C=O amida).

[088] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva):** 310,08 (M+H)

Exemplo 4 - 4-(dimetilamino)-*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-*N*-metilbenzamida (10)

[089] Em um balão de 50 mL adicionou-se 2,3 g (7,44 mmoles) de 4-(dimetilamino)-*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-benzamida (9) 20 mL de acetona e 3,085 g (22,32 mmoles) de carbonato de potássio (K₂CO₃). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 50°C, logo em seguida adicionou-se 1,07 mL (14,88 mmoles) de iodeto de metila (CH₃I) e acoplou-se um sistema de refluxo e a mistura foi mantida sob temperatura de 50°C sob refluxo por 18h. Após isto, obsevou-se a formação de um produto mais apolar (Rf: 0,75; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm). Foram adicionados 15 mL de água destilada e o restante de acetona foi concentrado sob pressão reduzida, o sólido amarelo que foi filtrado a vácuo. Foram obtidas 2,2 g (92% de rendimento) de um sólido amarelo, com ponto de fusão superior a 250°C.

[090] **RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 8,01 - 7,83 (4H, m, H-2', H-3', H-4' e H-5'); 7,32 - 7,14 (2H, m, H-2 e H-6); 6,63 - 6,41 (2H, m, H-3 e H-5); 3,25 (3H, s, -NCH₃); 2,85 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[091] **RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 165,59 (C=O imida e C=O amida); 151,85 (C-4); 135,30 (C-3' e C-4'); 129,27 (C-1' e C-6'); 128,41 (C-2 e C-6); 123,84 (C-2' e C-5'); 118,95 (C-1); 110,63 (C-3 e C-5); 39,46 (-N(CH₃)₂). O sinal da -NCH₃ provavelmente possui deslocamento químico semelhante ao septeto equivalente ao DMSO- d_6 , sendo impossível visualizá-lo.

[092] **IV (cm^{-1}):** 1728,18 e 1656,52 (ν C=O de imida, estiramento assimétrico e simétrico); 1608,91 (ν C=O amida).

[093] **Espectrometria de massas (M^+ , polaridade positiva):** 324,08 (M+H)

Exemplo 5 - 4-(dimetilamino)-*N*-metilbenzoidrazida (11)

[094] Em um balão de 50 mL adicionou-se 1,55 g de 4-(dimetilamino)-*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-*N*-metilbenzamida () (4,64 mmoles), 10 mL de metanol e 0,25 mL de hidrato de hidrazina (5,11 mmoles). A mistura reacional foi mantida sob agitação sob temperatura de refluxo, em torno de 70°C por 2h. Após este tempo por meio da análise de placa de CCD observou-se que a reação havia terminado devido a ausência da mancha de 4-(dimetilamino)-*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-*N*-metilbenzamida e pelo aparecimento de um produto mais polar (Rf: 0,52; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm). A mistura reacional foi vertida em 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada e foi extraída com alíquotas de acetato de etila (5x10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 711 mg de um sólido amarelado (79% de rendimento), com ponto de fusão de 123-127°C.

[095] **RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 7,48 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, H-2 e H-6); 6,65 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, H3 e H5); 4,86 (2H, sl, $-\text{NH}_2$); 3,13 (3H, s, $-\text{NCH}_3$); 2,95 (6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

[096] **RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 169,43 (C=O); 151,06 (C-4); 130,16 (C-2 e C-6); 122,35 (C-1); 110,41 (C-3 e C-5); 39,79 ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$). O sinal da $-\text{NCH}_3$ provavelmente possui deslocamento químico semelhante ao septeto equivalente ao DMSO- d_6 , sendo impossível visualizá-lo.

[097] **IV (cm^{-1}):** 3292,99 e 3195,15 (ν $-\text{NH}_2$, estiramento assimétrico e simétrico); 2909,29 e 2819,96 (ν $-\text{CH}_3$, estiramento assimétrico e simétrico); 1590,52 (ν C=O amida).

[098] **Espectrometria de massas (M^+ , polaridade positiva):** 193,99 (M+H)

Exemplo 6 - 4-acetil-*N*-hidroxibenzamida (13d)

[099] Em um balão de 50 mL adicionou-se 100mg do ácido 4-acetilbenzóico () (0,6093 mmoles), 1 gota de dimetilformamida (DMF) como catalisador, 20mL de diclorometano e 105 μL de cloreto de oxalila (1,2186 mmoles). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 2h, até o consumo total do ácido 4-acetilbenzóico, que foi monitorada por CCD. Em outro balão reacional de 100 mL, adicionou-se 20mL de tetraidrofurano (THF), 56 μL de solução aquosa a 50% de hidroxilamina (0,6093 mmoles) e 250 μL de trietilamina (TEA) (1,828 mmoles). Esta solução foi resfriada a 0°C com banho de gelo. Em seguida a solução contendo o cloreto do ácido 4-acetilbenzóico foi gotejada durante 10 minutos na solução que continha a hidroxilamina. Após a adição, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 0°C por 30min. Ao término da reação, o conteúdo do balão foi vertido em uma solução de hidróxido de sódio a 10% e extraiu-se com alíquotas de diclorometano (4x10mL). A fase aquosa em seguida foi acidificada com uma solução de ácido clorídrico a 10% ate alcançar pH 2 e extraiu-se com alíquotas de acetato de etila (4x10mL). A fase orgânica foi vertida em uma

solução de bicarbonato de sódio a 5% e realizada uma nova extração (4x10mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 70 mg de um sólido branco (Rf: 0,54; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm) com ponto de fusão de 198°C (rendimento de 64%).

[100] **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 11,39 (1H, sl, N-H ácido hidroxâmico); 9,19 (1H, sl, -OH ácido hidroxâmico); 8,01 (2H, d, *J* = 8,4Hz, H-2 e H-6); 7,87 (2H, d, *J* = 8,4Hz, H-3 e H-5); 2,61 (3H, s, -CH₃ imina).

[101] **RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 198,06 (C=O cetona); 163,61 (C=O ácido hidroxâmico); 138,81 (C-4); 136,79 (C-1); 128,45 (C-3 e C-5); 127,42 (C-2 e C-6); 27,10 (-CH₃).

[102] **IV (cm⁻¹):** 3293,21 (ν N-H ácido hidroxâmico); 2742,17 (ν O-H ácido hidroxâmico); 1680,20,31 (ν C=O de cetona); 1268,35 (ν C-N).

[103] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade negativa):** 178,18 (M-H)

Exemplo 7 – Metodologia geral para a síntese das N-acilidrazonas (5a-5n)

[104] Em um balão de 50 mL adicionou-se 1,676 mmoles de hidrazida (4-(dimetilamino)-benzoidrazida (**8**) ou 4-(dimetilamino)-*N*-metilbenzoidrazida (**11**)), 1,676 mmoles dos respectivos aldeídos (ácido de 3-formil-benzóico (**12a**) e ácido de 4-formil-benzóico (**12b**); 3-formil-benzoato de metila (**14a**) e 4-formil-benzoato de metila (**14b**); 3-formil-*N*-hidroxibenzamida (**13a**) e 4-formil-*N*-hidroxibenzamida (**13b**)). Em seguida adicionou-se 10 mL de etanol e 1 gota de ácido clorídrico a 37%. A mistura reacional foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por duas horas. Foi observada a precipitação de sólido no meio reacional que foi filtrado a vácuo.

Exemplo 8 - Ácido (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzóico (5a - LASSBio – 1902)

[105] Foram obtidas 482,6mg de um sólido amarelo (Rf: 0,35; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm), com ponto de fusão de 283,63°C (rendimento de 93%)

[106] **RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 11,66 (1H, sl, N-H amida); 8,49 (1H, sl, C-H imina); 8,31 (1H, s, H-2'); 7,98 (1H, d, *J* = 7,7Hz, H-4'); 7,92 (1H, d, *J* = 7,7Hz, H-6'); 7,84 (2H, d, *J* = 8,6Hz, H-2 e H-6); 7,59 (1H, dd, *J* = 7,7Hz e 7,7Hz, H-5'); 6,77 (2H, d, *J* = 8,6Hz, H-3 e H-5); 3,01 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[107] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 167,38 (C=O ácido carboxílico); 163,42 (C=O amida); 152,93 (C-4); 145,45 (C-imina); 135,55 (C-1'); 131,68 (C-6'); 131,14 (C-3'); 130,59 (C-4'); 129,65 (C-2 e C-6); 129,57 (C-5'); 127,55 (C-2'); 119,67 (C-1); 111,23 (C-3 e C-5); 40,07 (-N(CH₃)₂).

[108] **IV (cm⁻¹):** 3333,71 (ν N-H de amida); 2909,29 (ν -CH₃); 1700,35 (ν C=O de ácido carboxílico); 1592,04 (ν C=O amida); 1521,32 (ν C=N).

[109] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva):** 312,17 (M+H)

Exemplo 9 - (E)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzoato de metila (5b - LASSBio – 1903),

[110] Foram obtidas 506,5mg de um sólido amarelo (Rf: 0,17; eluente: hexano:acetato de etila 30%; revelador: UV em 254 nm), com ponto de fusão de 193°C (rendimento de 89%).

[111] **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 11,68 (1H, sl, N-H amida); 8,49 (1H, sl, C-H imina); 8,34 (1H, s, H-2'); 7,98 (1H, d, *J* = 7,8Hz, H-4'); 7,94 (1H, d, *J* = 7,8Hz, H-6'); 7,84 (2H, d, *J* = 8,6Hz, H-2 e H-6); 7,61 (1H, dd, *J* = 7,8Hz e 7,8Hz, H-5'); 6,77 (2H, d, *J* = 8,6Hz, H-3 e H-5); 3,91 (3H, s, -OCH₃); 3,01 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[112] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 166,25 (C=O éster); 163,34 (C=O amida); 152,87 (C-4); 145,17 (C-imina); 135,66 (C-1'); 132,17 (C-6');

130,40 (C-3'); 129,76 (C-2 e C-6); 129,74 (C-5'); 129,55 (C-4'); 127,04 (C-2'); 119,51 (C-1); 111,15 (C-3 e C-5); 52,62 (-OCH₃); 39,97 (-N(CH₃)₂).

[113] **IV (cm⁻¹):** 3351,45 (ν N-H de amida); 2904,65 (ν -CH₃); 1714,55 (ν C=O de éster); 1603,52 (ν C=O amida); 1525,26 (ν C=N).

[114] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva):** 326,21 (M+H)

Exemplo 10 - ácido (E)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzóico (5d - LASSBio – 1905)

[115] Foram obtidas 325,3mg de um sólido amarelo (Rf: 0,36; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm), com ponto de fusão superior a 300°C (rendimento de 62%)

[116] **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 11,80 (1H, sl, N-H amida); 8,54 (1H, sl, C-H imina); 8,00 (2H, d, J = 8,2Hz, H-3' e H-5'); 7,86 (2H, d, J = 8,7Hz, H-2 e H-6); 7,81 (2H, d, J = 8,2Hz, H-2' e H-6'); 6,76 (2H, d, J = 8,7Hz, H-3 e H-5); 3,01 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[117] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 167,36 (C=O ácido carboxílico); 163,48 (C=O amida); 152,83 (C-4); 145,30 (C-imina); 139,60 (C-1'); 131,72 (C-4'); 130,11 (C-3' e C-5'); 129,43 (C-2 e C-6); 127,27 (C-2' e C-6'); 119,59 (C-1); 111,27 (C-3 e C-5); 40,18 (-N(CH₃)₂).

[118] **IV (cm⁻¹):** 3224,56 (ν N-H de amida); 1698,87 (ν C=O de ácido carboxílico); 1672,17 (ν C=O amida); 1536,92 (ν C=N).

[119] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva):** 312,17 (M+H)

Exemplo 11 - (E)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzoato de metila (5e - LASSBio – 1906)

[120] Foram obtidas 484,6mg de um sólido amarelo (Rf: 0,23; eluente: hexano:acetato de etila 30%; revelador: UV em 254 nm), com ponto de fusão de 255,88°C (rendimento de 89%).

[121] **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 11,84 (1H, sl, N-H amida); 8,52 (1H, sl, C-H imina); 8,03 (2H, d, *J* = 8,4Hz, H-3' e H-5'); 7,87 (2H, d, *J* = 8,9Hz, H-2 e H-6); 7,84 (2H, d, *J* = 8,4Hz, H-2' e H-6'); 6,83 (2H, d, *J* = 8,9Hz, H-3 e H-5); 3,88 (3H, s, -OCH₃); 3,02 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[122] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 166,24 (C=O éster); 163,34 (C=O amida); 152,44 (C-4); 145,12 (C-imina); 139,50 (C-1'); 130,27 (C-4'); 130,02 (C-3' e C-5'); 129,73 (C-2 e C-6); 127,33 (C-2' e C-6'); 120,24 (C-1); 111,78 (C-3 e C-5); 52,55 (-OCH₃); 40,32 (-N(CH₃)₂).

[123] **IV (cm⁻¹):** 3307,21 (ν N-H de amida); 1692,03 (ν C=O de éster); 1660,43 (ν C=O amida); 1599,29 (ν C=N).

[124] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva):** 326,20 (M+H)

Exemplo 12 - (E)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-N-hidroxibenzamida (5g - LASSBio – 1908),

[125] Foram obtidas 472,7mg de um sólido branco (Rf: 0,52; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm), com ponto de fusão de 197,52°C (rendimento de 83%)

[126] **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 8,05 (1H, s, C-H imina); 8,00 (1H, sl, H-2'); 7,73 – 7,69 (4H, m, H-2 e H-6, H-4' e H-6'); 7,47 (1H, dd, *J* = 7,8Hz e 7,7Hz, H-5'); 6,98 (2H, d, *J* = 7,8Hz, H-3 e H-5); 3,49 (3H, s, -NCH₃); 3,05 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[127] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 169,51 (C=O amida); 164,35 (C=O ácido hidroxâmico); 150,42 (C-4); 139,30 (C-imina); 135,69 (C-1'); 133,78 (C-3'); 132,26 (C-2 e C-6); 129,25 (C-6'); 129,20 (C-5'); 127,59 (C-4');

126,45 (C-2'); 124,51 (C-1); 112,54 (C-3 e C-5); 41,22 (-N(CH₃)₂); 29,36 (-NCH₃).

[128] **IV (cm⁻¹):** 3170 (ν N-H ácido hidroxâmico); 1650,67 (ν C=O de ácido hidroxâmico); 1635,28 (ν C=O amida); 1589,06 (ν C=N); 1047,66 (ν C-N).

[129] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva):** 341,20 (M+H)

Exemplo 13 - (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5h** - LASSBio – 1909)

[130] Foram obtidas 432mg de um sólido branco (Rf: 0,52; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm), com ponto de fusão de 213,15°C (rendimento de 75%)

[131] **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 8,05 (1H, s, C-H imina); 7,79 (2H, d, *J* = 8,2Hz, H-3' e H-5'); 7,72 (2H, d, *J* = 8,7Hz, H-2 e H-6); 7,63 (2H, d, *J* = 8,2Hz, H-2' e H-6'); 7,12 (2H, d, *J* = 8,7Hz, H-3 e H-5); 3,49 (3H, s, -NCH₃); 3,07 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[132] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 169,49 (C=O amida); 163,94 (C=O ácido hidroxâmico); 149,49 (C-4); 139,36 (C-imina); 137,86 (C-1'); 133,28 (C-4'); 132,09 (C-2 e C-6); 127,47 (C-3' e C-5'); 127,00 (C-2' e C-6'); 126,44 (C-1); 113,93 (C-3 e C-5); 41,93 (-N(CH₃)₂); 29,39 (-NCH₃).

[133] **IV (cm⁻¹):** 2963,47 e 2809,27 (ν -CH₃); 1631,01 (ν C=O de ácido hidroxâmico e ν C=O amida); 1591,49 (ν C=N); 1047,73 (ν C-N).

[134] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva):** 341,20 (M+H)

Exemplo 14 - (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5i** - LASSBio – 1910)

[135] Foram obtidas 450mg de um sólido amarelo (Rf: 0,30; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm), com ponto de fusão de 216,45°C (rendimento de 82%)

[136] **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 11,72 (1H, sl, N-H amida); 8,50 (1H, sl, C-H imina); 8,11 (1H, s, H-2'); 7,87 (2H, d, *J* = 8,7Hz, H-2 e H6); 7,84 (1H, d, *J* = 7,9Hz, H-6'); 7,78 (1H, d, *J* = 7,9Hz, H-4'); 7,54 (1H, dd, *J* = 7,9Hz e 7,9Hz, H-5'); 6,81 (2H, d, *J* = 8,7Hz, H-3 e H-5); 3,01 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[137] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 164,14 (C=O ácido hidroxâmico); 163,32 (C=O amida); 152,63 (C-4); 145,77 (C-imina); 135,26 (C-1'); 133,74 (C-3'); 129,73 (C-2 e C-6); 129,45 (C-5'); 129,40 (C-6'); 128,22 (C-4'); 125,69 (C-2'); 120,09 C-1); 111,54 (C-3 e C-5); 40,21 (-N(CH₃)₂).

[138] **IV (cm⁻¹):** 3183,89 (ν N-H ácido hidroxâmico); 1656,48 (ν C=O de ácido hidroxâmico); 1600,26 (ν C=O amida); 1520,26 (ν C=N); 1286,62 (ν C-N).

[139] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva):** 327,20 (M+H)

Exemplo 15 - (E)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-N-hidroxibenzamida (**5j** - LASSBio-1911)

[140] Foram obtidas 460mg de um sólido amarelo (Rf: 0,27; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm), com ponto de fusão de 260,52°C (rendimento de 84%)

[141] **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 11,67 (1H, sl, N-H amida); 11,32 (1H, sl, N-H ácido hidroxâmico); 8,47 (1H, sl, C-H imina); 7,84 (2H, d, *J* = 8,5Hz, H-2 e H-6); 7,83 (2H, d, *J* = 7,7Hz, H-3' e H-5'); 7,78 (2H, d, *J* = 7,7Hz, H-2' e H-6'); 6,77 (2H, d, *J* = 8,5Hz, H-3 e H-5); 3,00 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[142] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 164,14 (C=O ácido hidroxâmico); 163,41 (C=O amida); 152,90 (C-4); 145,52 (C-imina); 137,78 (C-

1'); 134,02 (C-4'); 129,67 (C-2 e C-6); 127,70 (C-3' e C-5'); 127,17 (C-2' e C-6'); 119,66 (C-1); 111,25 (C-3 e C-5); 40,09 (-N(CH₃)₂).

[143] **IV (cm⁻¹):** 3234,41 (ν N-H ácido hidroxâmico); 1643,31 (ν C=O de ácido hidroxâmico); 1599,99 (ν C=O amida); 1520,54 (ν C=N); 1287,95 (ν C-N).

[144] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva):** 327,20 (M+H)

Exemplo 16 - ácido (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzóico (**5k - LASSBio – 1912**)

[145] Foram obtidas 408,8mg de um sólido branco (Rf: 0,56; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm), com ponto de fusão de 236,37°C (rendimento de 75%)

[146] **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 8,23 (1H, s, H-2'); 8,07 (1H, sl, C-H imina); 7,92 (1H, d, *J* = 7,8Hz, H-4'); 7,81 (1H, d, *J* = 7,8Hz, H-6'); 7,70 (2H, d, *J* = 8,9Hz, H-2 e H-6); 7,54 (1H, dd, *J* = 7,8Hz e 7,8Hz, H-5'); 6,87 (2H, d, *J* = 8,9Hz, H-3 e H-5); 3,48 (3H, s, -NCH₃); 3,03 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[147] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 169,61 (C=O amida); 167,34 (C=O ácido carboxílico); 151,04 (C-4); 138,93 (C-imina); 135,92 (C-1'); 132,32 (C-2 e C-6); 131,56 (C-3'); 131,08 (C-6'); 130,10 (C-4'); 129,51 (C-5'); 128,16 (C-2'); 123,09 (C-1); 111,64 (C-3 e C-5); 40,72 (-N(CH₃)₂); 29,33 (-NCH₃).

[148] **IV (cm⁻¹):** 2551,28 (ν -OH ácido carboxílico - dímero); 1687,04 (ν C=O de ácido carboxílico); 1644,87 (ν C=O amida); 1592,16 (ν C=N).

[149] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva):** 326,19 (M+H)

Exemplo 17 - ácido (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzóico (**5l - LASSBio – 1913**)

[150] Foram obtidas 472,7mg de um sólido branco amarelado (Rf: 0,50; eluente: diclorometano:metanol 10%; revelador: UV em 254 nm), com ponto de fusão superior a 300°C (rendimento de 86%)

[151] **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 8,03 (1H, sl, C-H imina); 7,97 (2H, d, *J* = 8,3Hz, H-3' e H-5'); 7,71 (2H, d, *J* = 8,3Hz, H-2' e H-6'); 7,67 (2H, d, *J* = 8,9Hz, H-2 e H-6); 6,74 (2H, d, *J* = 8,9Hz, H-3 e H-5); 3,48 (3H, s, -NCH₃); 3,01 (6H, s, -N(CH₃)₂).

[152] **RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 169,67 (C=O amida); 167,29 (C=O ácido carboxílico); 152,08 (C-4); 139,63 (C-1'); 138,50 (C-imina); 132,56 (C-2 e C-6); 131,16 (C-4'); 129,60 (C-3' e C-5'); 127,11 (C-2' e C-6'); 120,88 (C-1); 110,38 (C-3 e C-5); 39,93 (-N(CH₃)₂); 29,52 (-NCH₃).

[153] **IV (cm⁻¹):** 3075,65 (ν -OH ácido carboxílico - dímero); 1705,61 (ν C=O de ácido carboxílico); 1610,02 (ν C=O amida); 1590,04 (ν C=N).

[154] **Espectrometria de massas (M⁺, polaridade positiva):** 326,20 (M+H)

Exemplo 18 - (*E*)-4-(1-(2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)etil)-*N*-hidroxibenzamide (**5m**),

[155] Em um tubo de micro-ondas (Monowave 300) do tipo G30, foram adicionadas 200mg de 4-dimetilaminobenzoidrazida (**8**) (1,116 mmoles), 200mg de 4-acetil-*N*-hidroxibenzamida (**13d**) (1,116 mmoles), 10mL de Etanol e 1 gota de ácido acético como catalisador. O micro-ondas foi programado para se alcançar 80°C em 2 minutos e permitiu-se que o conteúdo reacional permanecesse sob irradiação de micro-ondas por 30 minutos. Após este tempo houve a precipitação de um sólido branco que foi filtrado a vácuo. Foram obtidos 171mg de um sólido branco, rendimento de 45%.

[156] **RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 11,32 (1H, sl, N-H ácido hidroxâmico); 10,45 (1H, sl, N-H amida); 9,09 (1H, sl, -OH ácido hidroxâmico); 7,89 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$, H-3' e H-5'); 7,81 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$, H-2 e H-6); 7,81 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$, H-2' e H-6'); 6,75 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$, H-3 e H-5); 3,00 (6H, s, -N(CH $_3$) $_2$); 2,38 (3H, s, -CH $_3$ imina).

[157] **RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 164,51 (C=O amida); 164,06 (C=O ácido hidroxâmico); 152,76 (C-4); 151,92 (C-imina); 141,16 (C-1'); 133,24 (C-4'); 130,10 (C-2 e C-6); 127,07 (C-2' e C-6'); 126,49 (C-3' e C-5'); 120,72 (C-1); 111,05 (C-3 e C-5); 40,09 (-N(CH $_3$) $_2$); 14,35 (-CH $_3$ imina).

[158] **Espectrometria de massas (M^+ , polaridade positiva):** 341,21 (M+H)

Exemplo 19 - (*E*)-4-(1-(2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)etil)-*N*-hidroxibenzamide (**5n**)

[159] Em um tubo de micro-ondas (Monowave 300) do tipo G30, foram adicionadas 215mg de 4-(dimetilamino)-*N*-metilbenzoidrazida (**11**) (1,116 mmoles), 200mg de 4-acetil-*N*-hidroxibenzamida (**13d**) (1,116 mmoles), 10mL de Etanol e 1 gota de ácido acético como catalisador. O micro-ondas foi programado para se alcançar 125°C em 2 minutos e permitiu-se que o conteúdo reacional permanecesse sob irradiação de micro-ondas por 4 horas. Após este tempo, observou-se que não ocorria mudança em relação aos componentes da mistura reacional por visualização na placa de cromatografia delgada, assim a mistura reacional foi concentrada, levando a formação de um sólido amarelado que foi lavado com acetato de etila (40mL) e recristalizado em etanol quente. Houve a precipitação de um sólido amarelado que foi filtrado a vácuo. Foram obtidos 152mg de um sólido branco, rendimento de 38%.

[160] **RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 11,32 (1H, sl, N-H ácido hidroxâmico); 9,13 (1H, sl, -OH ácido hidroxâmico); 7,87 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$, H-3' e H-5'); 7,80 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$, H-2' e H-6'); 7,41 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$, H-2 e H-6);

6,64 (2H, d, $J = 8,9\text{Hz}$, H-3 e H-5); 3,27 (3H, s, $-\text{NCH}_3$); 2,94 (6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,31 (3H, s, $-\text{CH}_3$ imina).

[161] **RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 169,17 (C=O amida); 167,22 (C-imina); 163,88 (C=O ácido hidroxâmico); 151,90 (C-4); 139,84 (C-1'); 134,50 (C-4'); 130,72 (C-2' e C-6'); 127,27 (C-2' e C-6'); 127,20 (C-3' e C-5'); 121,77 (C-1); 110,78 (C-3 e C-5); 40,08 ($-\text{NCH}_3$); 39,94 ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 17,25 ($-\text{CH}_3$ imina).

[162] **Espectrometria de massas (M^+ , polaridade positiva):** 353,23 (M+H)

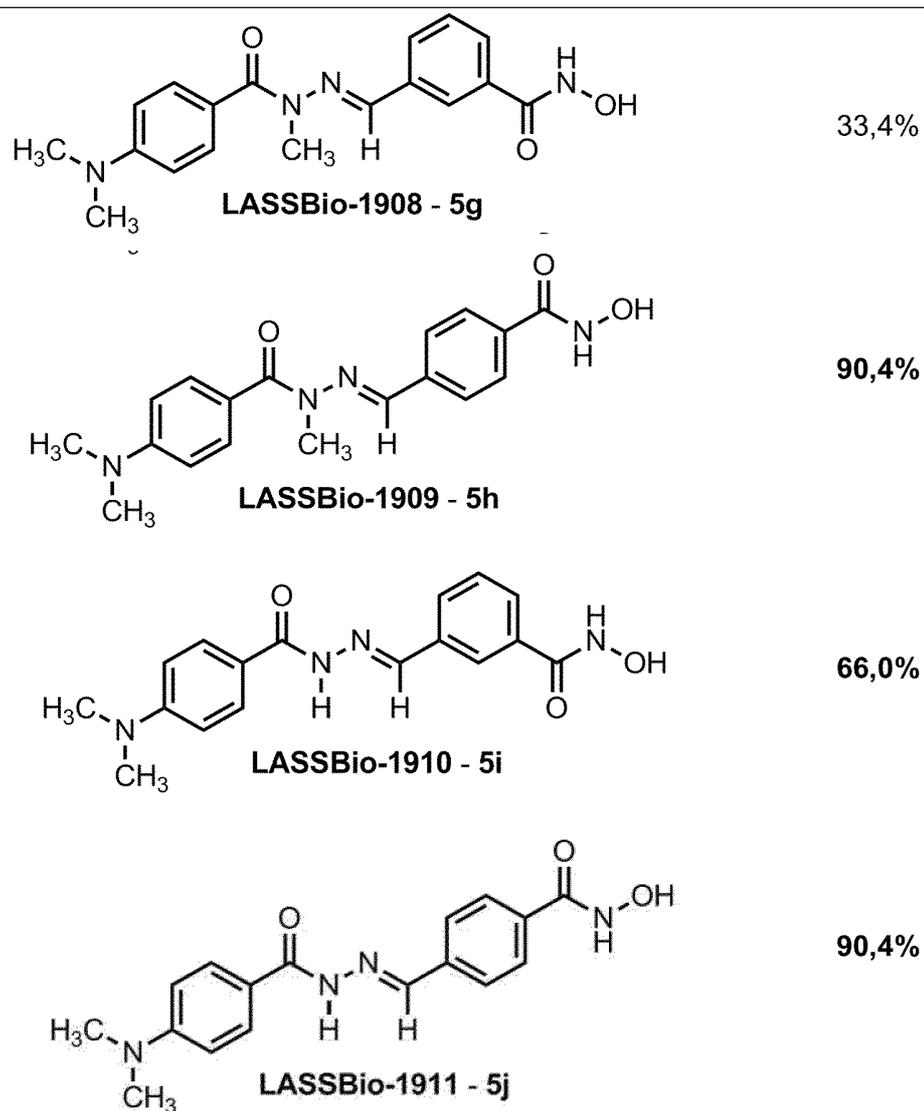
Exemplo 20 – Avaliação Bioquímica

[163] Os derivados N-acilidrazônicos planejados como inibidores de HDAC como candidatos a fármacos antitumorais foram avaliados quanto à sua capacidade de inibição da atividade enzimática das histona desacetilases, *i.e.*, quanto à sua habilidade em inibir a desacetilação do substrato enzimático.

[164] Os análogos N-acilidrazônicos sintetizados e caracterizados espectroscopicamente apresentaram capacidade inibitória da enzima histona desacetilase, sendo que ao se realizar o ensaio de inibição enzimática, utilizando a concentração de ensaio de $1\mu\text{M}$ os compostos **5g**, **5h**, **5i** e **5j** apresentaram 33,4%, 90,4%, 66% e 90,4% de porcentagem de inibição, respectivamente, como mostrado na tabela 1:

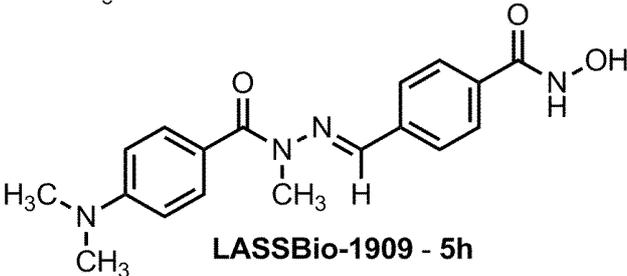
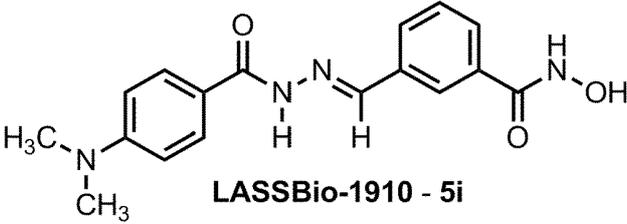
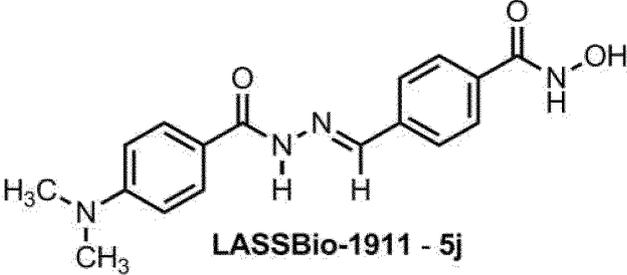
[165] Tabela 1 – Determinação da porcentagem de inibição da atividade de HDAC de fígado de rato (Hoffman, K. et al. *Nuclei Acids Res*, **1998**, *27*, 2057).

Compostos	Porcentagem de inibição a $1,0\mu\text{M}$
-----------	--



[166] A Concentração inibitória de 50% (CI_{50}) dos exemplos **5h**, **5i** e **5j** foram **18**, **1200** e **21** nanomolar, respectivamente, conforme mostrado na tabela 2. As curvas de inibição para determinação da CI_{50} de **5h**, **5i** e **5j** são mostradas nas figuras 4, 5 e 6, respectivamente.

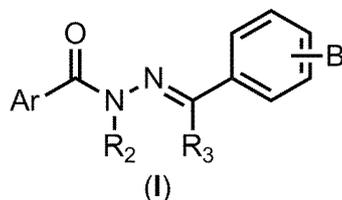
[167] Tabela 2 – Determinação da porcentagem de inibição da atividade de HDAC de fígado de rato (Hoffman, K. et al. *Nuclei Acids Res*, **1998**, *27*, 2057).

Compostos	Cl ₅₀ em HDAC de fígado de rato (nM)
 <p>LASSBio-1909 - 5h</p>	18
 <p>LASSBio-1910 - 5i</p>	1200
 <p>LASSBio-1911 - 5j</p>	21

[168] O ensaio utilizado para determinação da porcentagem de inibição e conseqüente determinação da Cl₅₀ foi realizado conforme descrito por Hoffman e colaboradores (Hoffman, K. et al. *Nuclei Acids Res*, **1998**, *27*, 2057).

Reivindicações

1. Compostos N-acilidrazônicos caracterizados por serem inibidores da enzima histona desacetilase (HDAC) e possuírem fórmula geral (I):



Onde:

Ar é fenila, naftila, fenila substituído e naftila substituído. Ar é heteroarila e heteroarila substituído, escolhido de:

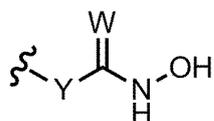
1*H*-pirrol-2-il, 1*H*-pirrol-3-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, 1*H*-pirazol-1-il, 1*H*-pirazol-3-il, 1*H*-pirazol-4-il, 1*H*-pirazol-5-il, 1*H*-imidazol-1-il, 1*H*-imidazol-2-il, 1*H*-imidazol-4-il, 1*H*-imidazol-5-il, 1*H*-1,2,3-triazol-1-il, 1*H*-1,2,3-triazol-4-il, 1*H*-1,2,3-triazol-5-yl, 2*H*-1,2,3-triazol-2-il, 2*H*-1,2,3-triazol-4-il, 2*H*-1,2,3-triazol-5-il, 1*H*-1,2,4-triazol-1-il, 1*H*-1,2,4-triazol-3-il, 1*H*-1,2,4-triazol-5-il, 4*H*-1,2,4-triazol-4-il, 4*H*-1,2,4-triazol-3-il, 4*H*-1,2,4-triazol-5-il, 1*H*-tetrazol-1-il, 1*H*-tetrazol-5-il, 2*H*-tetrazol-2-il, 2*H*-tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-oxadiazol-4-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1,2,5-tiadiazol-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, pirimidin-6-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, piridazin-5-il, piridazin-6-il, pirazin-2-il, pirazin-3-il, pirazin-5-il, pirazin-6-il, 1,3,5-triazin-2-il, 1,3,5-triazin-4-il, 1,3,5-triazin-6-il, 1,2,4-triazin-3-il, 1,2,4-triazin-5-il, 1,2,4-triazin-6-il, 1*H*-indol-1-il, 1*H*-indol-2-il, 1*H*-indol-3-il, 1*H*-indol-5-il, 1*H*-indol-6-il, 1*H*-indol-7-il, 1*H*-indol-8-il, 1*H*-indazol-3-il, 1*H*-indazol-5-il, 1*H*-indazol-6-il, 1*H*-indazol-7-il, 1*H*-indazol-8-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-8-il, benzofuran-2-il, benzofuran-3-il, benzofuran-5-il, benzofuran-6-il, benzofuran-7-il, benzofuran-8-il, benzo[*b*]tiofen-2-il,

benzo[*b*]tiofen-3-il, benzo[*b*]tiofen-5-il, benzo[*b*]tiofen-6-il, benzo[*b*]tiofen-7-il, benzo[*b*]tiofen-8-il, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il, quinolin-8-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il, isoquinolin-8-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-5-il, quinazolin-6-il, quinazolin-7-il, quinazolin-8-il, quinoxalin-2-il, quinoxalin-3-il, quinoxalin-5-il, quinoxalin-6-il, quinoxalin-7-il, quinoxalin-8-il.

R₂ e R₃ correspondem, independentemente, a H ou CH₃.

B é selecionado de: corresponde;

(a)



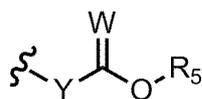
Onde W é O ou S; Y está ausente ou é N, ou CH₂.

(b)



Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₄ é selecionado de hidrogênio, hidroxí, amino, halogênio, alcoxi, alcoxi substituído, alquilamino, alquilamino substituído, dialquilamino, dialquilaminosubstituído, alquilsulfonila substituído ou não substituído, CF₃, CN, N₃, NO₂, sulfonila, acila, alifático, alifático substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterociclo e heterociclos substituídos.

(c)



Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₅ é selecionado de hidrogênio e alquil inferiores.

ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

2. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelas histona desacetilases 1-11.

3. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por serem escolhidos do grupo que compreende:

Ácido (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzóico (**5a** - doravante chamado de **LASSBio – 1902**);

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzoato de metila (**5b** - doravante chamado de **LASSBio – 1903**);

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzoato de metila (**5c** - doravante chamado de **LASSBio – 1904**);

Ácido (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzóico (**5d** - doravante chamado de **LASSBio – 1905**);

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzoato de metila (**5e** - doravante chamado de **LASSBio – 1906**);

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzoato de metila (**5f** - doravante chamado de **LASSBio – 1907**);

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5g** - doravante chamado de **LASSBio – 1908**);

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5h** - doravante chamado de **LASSBio – 1909**);

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5i** - doravante chamado de **LASSBio – 1910**);

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5j** - doravante chamado de **LASSBio–1911**);

Ácido (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzóico (**5k** - doravante chamado de **LASSBio – 1912**);

Ácido (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)metilhidrazono)metil)benzóico (**5l** - doravante chamado de **LASSBio – 1913**);

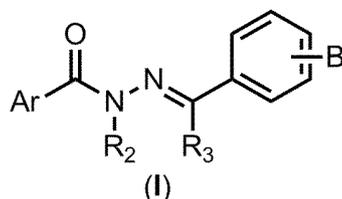
(*E*)-4-(1-(2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)etil)-*N*-hidroxibenzamide (**5m**);

(*E*)-4-(1-(2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)etil)-*N*-hidroxibenzamide (**5n**);

- (*E*)-4-((2-benzoilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6a**);
- (*E*)-4-((2-benzoil-2-metil-hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6b**);
- (*E*)-4-((2-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6c**);
- (*E*)-4-((2-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-2-metil-hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6d**);
- (*E*)-4-((2-(4-((dimetilamino)metil)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6e**);
- (*E*)-4-((2-(4-((dimetilamino)metil)benzoil)-2-metil-hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6f**);
- (*E*)-*N*-(2-aminofenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzamida (**6g**);
- (*E*)-*N*-(2-aminofenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metil-hidrazono)metil)benzamida (**6h**);
- (*E*)-*N*-(2-amino-4-fluorofenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzamida (**6i**);
- (*E*)-*N*-(2-amino-4-fluorofenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metil-hidrazono)metil)benzamida (**6j**);
- (*E*)-*N*-(2-amino-4-(tiofen-2-il)fenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzamida (**6k**);
- (*E*)-*N*-(2-amino-4-(tiofen-2-il)fenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metil-hidrazono)metil)benzamida (**6l**);
- (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzotioamide (**6m**);
- (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzotioamide (**6n**);
- (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzotioamide (**6o**);
- (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzotioamide (**6p**);
- e combinações dos mesmos.

4. Composição farmacêutica caracterizada por compreender:

a) Compostos N-acilidrazônicos caracterizados por serem inibidores da enzima histona desacetilase (HDAC) e possuírem fórmula geral (I):



onde:

Ar é fenila, naftila, fenila substituído e naftila substituído. Ar é heteroarila e heteroarila substituído, escolhido de:

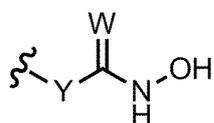
1*H*-pirrol-2-il, 1*H*-pirrol-3-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, 1*H*-pirazol-1-il, 1*H*-pirazol-3-il, 1*H*-pirazol-4-il, 1*H*-pirazol-5-il, 1*H*-imidazol-1-il, 1*H*-imidazol-2-il, 1*H*-imidazol-4-il, 1*H*-imidazol-5-il, 1*H*-1,2,3-triazol-1-il, 1*H*-1,2,3-triazol-4-il, 1*H*-1,2,3-triazol-5-yl, 2*H*-1,2,3-triazol-2-il, 2*H*-1,2,3-triazol-4-il, 2*H*-1,2,3-triazol-5-il, 1*H*-1,2,4-triazol-1-il, 1*H*-1,2,4-triazol-3-il, 1*H*-1,2,4-triazol-5-il, 4*H*-1,2,4-triazol-4-il, 4*H*-1,2,4-triazol-3-il, 4*H*-1,2,4-triazol-5-il, 1*H*-tetrazol-1-il, 1*H*-tetrazol-5-il, 2*H*-tetrazol-2-il, 2*H*-tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-oxadiazol-4-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1,2,5-tiadiazol-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, pirimidin-6-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, piridazin-5-il, piridazin-6-il, pirazin-2-il, pirazin-3-il, pirazin-5-il, pirazin-6-il, 1,3,5-triazin-2-il, 1,3,5-triazin-4-il, 1,3,5-triazin-6-il, 1,2,4-triazin-3-il, 1,2,4-triazin-5-il, 1,2,4-triazin-6-il, 1*H*-indol-1-il, 1*H*-indol-2-il, 1*H*-indol-3-il, 1*H*-indol-5-il, 1*H*-indol-6-il, 1*H*-indol-7-il, 1*H*-indol-8-il, 1*H*-indazol-3-il, 1*H*-indazol-5-il, 1*H*-indazol-6-il, 1*H*-indazol-7-il, 1*H*-indazol-8-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-8-il, benzofuran-2-il, benzofuran-3-il, benzofuran-5-il, benzofuran-6-il, benzofuran-7-il, benzofuran-8-il, benzo[*b*]tiofen-2-il, benzo[*b*]tiofen-3-il, benzo[*b*]tiofen-5-il, benzo[*b*]tiofen-6-il, benzo[*b*]tiofen-7-il,

benzo[*b*]tiofen-8-il, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il, quinolin-8-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il, isoquinolin-8-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-5-il, quinazolin-6-il, quinazolin-7-il, quinazolin-8-il, quinoxalin-2-il, quinoxalin-3-il, quinoxalin-5-il, quinoxalin-6-il, quinoxalin-7-il, quinoxalin-8-il.

R_2 e R_3 correspondem, independentemente, a H ou CH_3 .

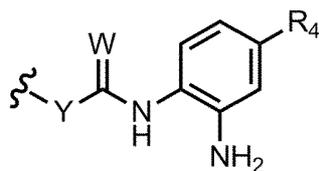
B é selecionado de: corresponde;

(a)



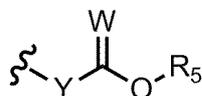
Onde W é O ou S; Y está ausente ou é N, ou CH_2 .

(b)



Onde W e Y são como definidos anteriormente, R_4 é selecionado de hidrogênio, hidróxi, amino, halogênio, alcoxi, alcoxi substituído, alquilamino, alquilamino substituído, dialquilamino, dialquilaminosubstituído, alquilsulfonila substituído ou não substituído, CF_3 , CN, N_3 , NO_2 , sulfonila, acila, alifático, alifático substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterociclo e heterociclos substituídos.

(c)



Onde W e Y são como definidos anteriormente, R_5 é selecionado de hidrogênio e alquil inferiores.

ou seus sais farmacologicamente aceitáveis e

b) um veículo farmacologicamente aceitável.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelas HDAC 1-11.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelos compostos serem escolhidos do grupo que compreende:

Ácido (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzóico (**5a** - doravante chamado de **LASSBio – 1902**);

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzoato de metila (**5b** - doravante chamado de **LASSBio – 1903**);

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzoato de metila (**5c** - doravante chamado de **LASSBio – 1904**);

Ácido (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzóico (**5d** - doravante chamado de **LASSBio – 1905**);

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzoato de metila (**5e** - doravante chamado de **LASSBio – 1906**);

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzoato de metila (**5f** - doravante chamado de **LASSBio – 1907**);

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5g** - doravante chamado de **LASSBio – 1908**);

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5h** - doravante chamado de **LASSBio – 1909**);

(*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5i** - doravante chamado de **LASSBio – 1910**);

(*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**5j** - doravante chamado de **LASSBio–1911**);

Ácido (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)benzóico (**5k** - doravante chamado de **LASSBio – 1912**);

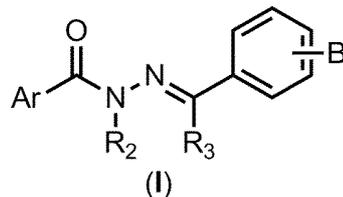
Ácido (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)metilhidrazono)metil)benzóico (**5l** - doravante chamado de **LASSBio – 1913**);

(*E*)-4-(1-(2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)etil)-*N*-hidroxibenzamide (**5m**);

(*E*)-4-(1-(2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)etil)-*N*-hidroxibenzamide (**5n**);

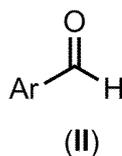
- (*E*)-4-((2-benzoilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6a**);
- (*E*)-4-((2-benzoil-2-metil-hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6b**);
- (*E*)-4-((2-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6c**);
- (*E*)-4-((2-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-2-metil-hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6d**);
- (*E*)-4-((2-(4-((dimetilamino)metil)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6e**);
- (*E*)-4-((2-(4-((dimetilamino)metil)benzoil)-2-metil-hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzamida (**6f**);
- (*E*)-*N*-(2-aminofenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzamida (**6g**);
- (*E*)-*N*-(2-aminofenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metil-hidrazono)metil)benzamida (**6h**);
- (*E*)-*N*-(2-amino-4-fluorofenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzamida (**6i**);
- (*E*)-*N*-(2-amino-4-fluorofenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metil-hidrazono)metil)benzamida (**6j**);
- (*E*)-*N*-(2-amino-4-(tiofen-2-il)fenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)benzamida (**6k**);
- (*E*)-*N*-(2-amino-4-(tiofen-2-il)fenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metil-hidrazono)metil)benzamida (**6l**);
- (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzotioamide (**6m**);
- (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-metilhidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzotioamide (**6n**);
- (*E*)-3-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzotioamide (**6o**);
- (*E*)-4-((2-(4-(dimetilamino)benzoil)hidrazono)metil)-*N*-hidroxibenzotioamide (**6p**);
- e combinações dos mesmos.

7. O processo de produção dos derivados de fórmula geral (I)

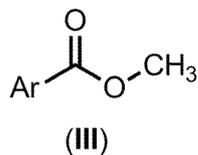


que compreende as etapas de:

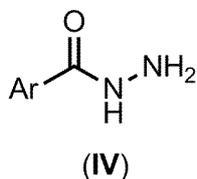
a) esterificação de um composto de fórmula geral (II):



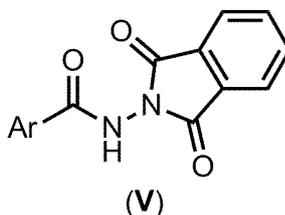
Para produzir um composto de fórmula geral (III):



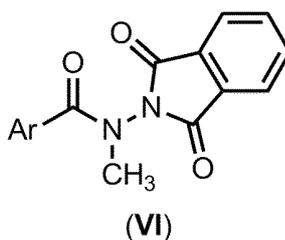
b) Hidrazinólise do composto obtido na etapa anterior gerando um composto de fórmula geral (IV):



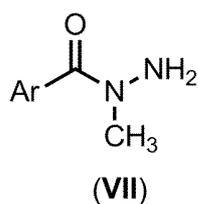
c) Proteção do grupo funcional amina com anidrido ftálico do composto obtido na etapa anterior formando o composto de fórmula geral (V):



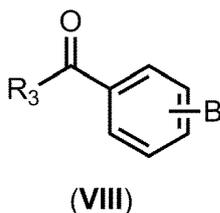
d) *N*-metilação do composto obtido na etapa anterior formando o composto com fórmula geral (VI):



e) Desproteção de grupo funcional do composto obtido na etapa anterior gerando o composto de fórmula geral (VII):



f) Condensação com os intermediários de fórmula geral (VIII), obtendo-se os compostos com fórmula geral (I)



g) Os compostos com formula geral (VIII) são obtidos através de uma reação de formação de cloreto ácido e posterior reação com os nucleófilos adequados.

onde:

Ar é fenila, naftila, fenila substituído e naftila substituído. Ar é heteroarila e heteroarila substituído, escolhido de:

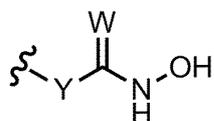
1*H*-pirrol-2-il, 1*H*-pirrol-3-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, 1*H*-pirazol-1-il, 1*H*-pirazol-3-il, 1*H*-pirazol-4-il, 1*H*-pirazol-5-il, 1*H*-imidazol-1-il, 1*H*-imidazol-2-il, 1*H*-imidazol-4-il, 1*H*-imidazol-5-il, 1*H*-1,2,3-triazol-1-il, 1*H*-1,2,3-triazol-4-il, 1*H*-1,2,3-triazol-5-yl, 2*H*-1,2,3-triazol-2-il, 2*H*-1,2,3-triazol-4-il, 2*H*-1,2,3-triazol-5-il, 1*H*-1,2,4-triazol-1-il, 1*H*-1,2,4-triazol-3-il, 1*H*-1,2,4-triazol-5-il, 4*H*-1,2,4-triazol-4-il, 4*H*-1,2,4-triazol-3-il, 4*H*-1,2,4-triazol-5-il, 1*H*-tetrazol-1-il

1*H*-tetrazol-5-il, 2*H*-tetrazol-2-il, 2*H*-tetrazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-oxadiazol-4-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1,2,5-tiadiazol-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, pirimidin-6-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, piridazin-5-il, piridazin-6-il, pirazin-2-il, pirazin-3-il, pirazin-5-il, pirazin-6-il, 1,3,5-triazin-2-il, 1,3,5-triazin-4-il, 1,3,5-triazin-6-il, 1,2,4-triazin-3-il, 1,2,4-triazin-5-il, 1,2,4-triazin-6-il, 1*H*-indol-1-il, 1*H*-indol-2-il, 1*H*-indol-3-il, 1*H*-indol-5-il, 1*H*-indol-6-il, 1*H*-indol-7-il, 1*H*-indol-8-il, 1*H*-indazol-3-il, 1*H*-indazol-5-il, 1*H*-indazol-6-il, 1*H*-indazol-7-il, 1*H*-indazol-8-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-8-il, benzofuran-2-il, benzofuran-3-il, benzofuran-5-il, benzofuran-6-il, benzofuran-7-il, benzofuran-8-il, benzo[*b*]tiofen-2-il, benzo[*b*]tiofen-3-il, benzo[*b*]tiofen-5-il, benzo[*b*]tiofen-6-il, benzo[*b*]tiofen-7-il, benzo[*b*]tiofen-8-il, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, quinolin-5-il, quinolin-6-il, quinolin-7-il, quinolin-8-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, isoquinolin-4-il, isoquinolin-5-il, isoquinolin-6-il, isoquinolin-7-il, isoquinolin-8-il, quinazolin-2-il, quinazolin-4-il, quinazolin-5-il, quinazolin-6-il, quinazolin-7-il, quinazolin-8-il, quinoxalin-2-il, quinoxalin-3-il, quinoxalin-5-il, quinoxalin-6-il, quinoxalin-7-il, quinoxalin-8-il.

R_2 e R_3 correspondem, independentemente, a H ou CH_3 .

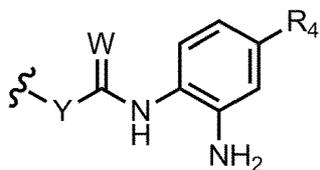
B é selecionado de: corresponde;

(a)



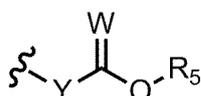
Onde W é O ou S; Y está ausente ou é N, ou CH_2 .

(b)



Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₄ é selecionado de hidrogênio, hidróxi, amino, halogênio, alcoxi, alcoxi substituído, alquilamino, alquilamino substituído, dialquilamino, dialquilaminosubstituído, alquilsulfonila substituído ou não substituído, CF₃, CN, N₃, NO₂, sulfonila, acila, alifático, alifático substituído, arila, arila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heterociclo e heterociclos substituídos.

(c)



Onde W e Y são como definidos anteriormente, R₅ é selecionado de hidrogênio e alquil inferiores.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por compreender adicionalmente etapas de interconversão de grupos funcionais e/ou proteção e desproteção de grupos funcionais.

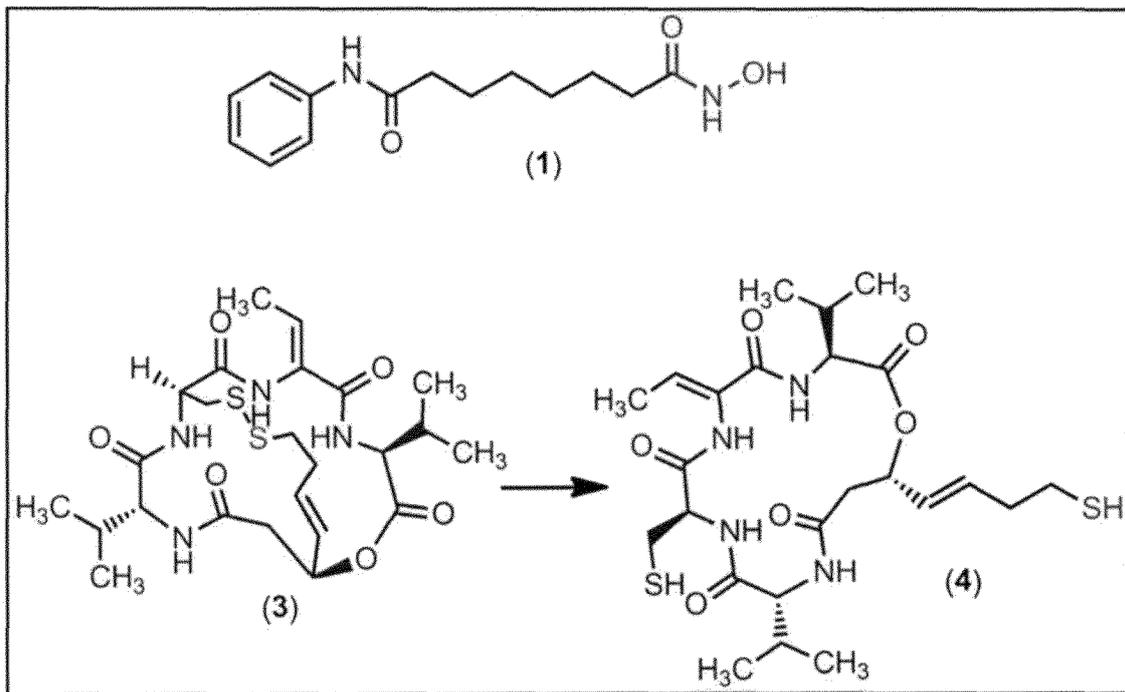
FIGURAS

Figura 1

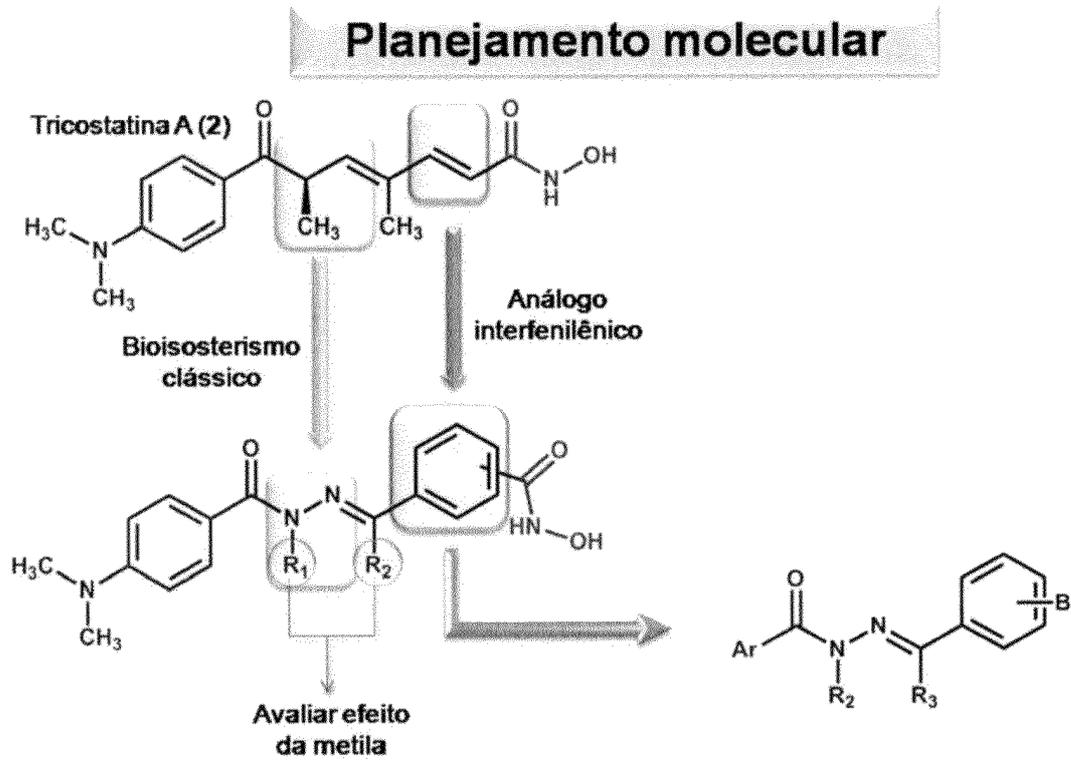


Figura 2

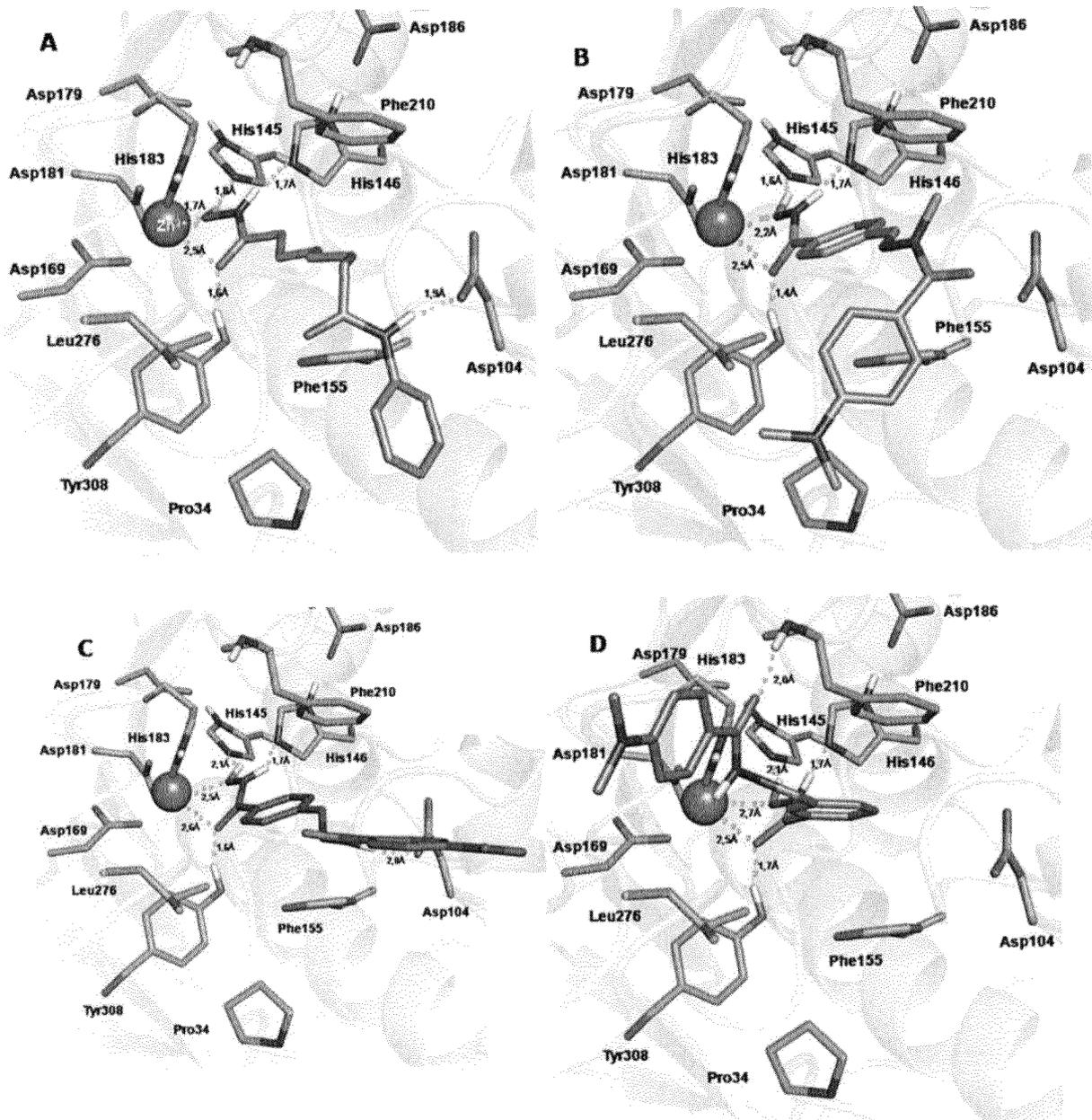


Figura 3

LASSBio-1909

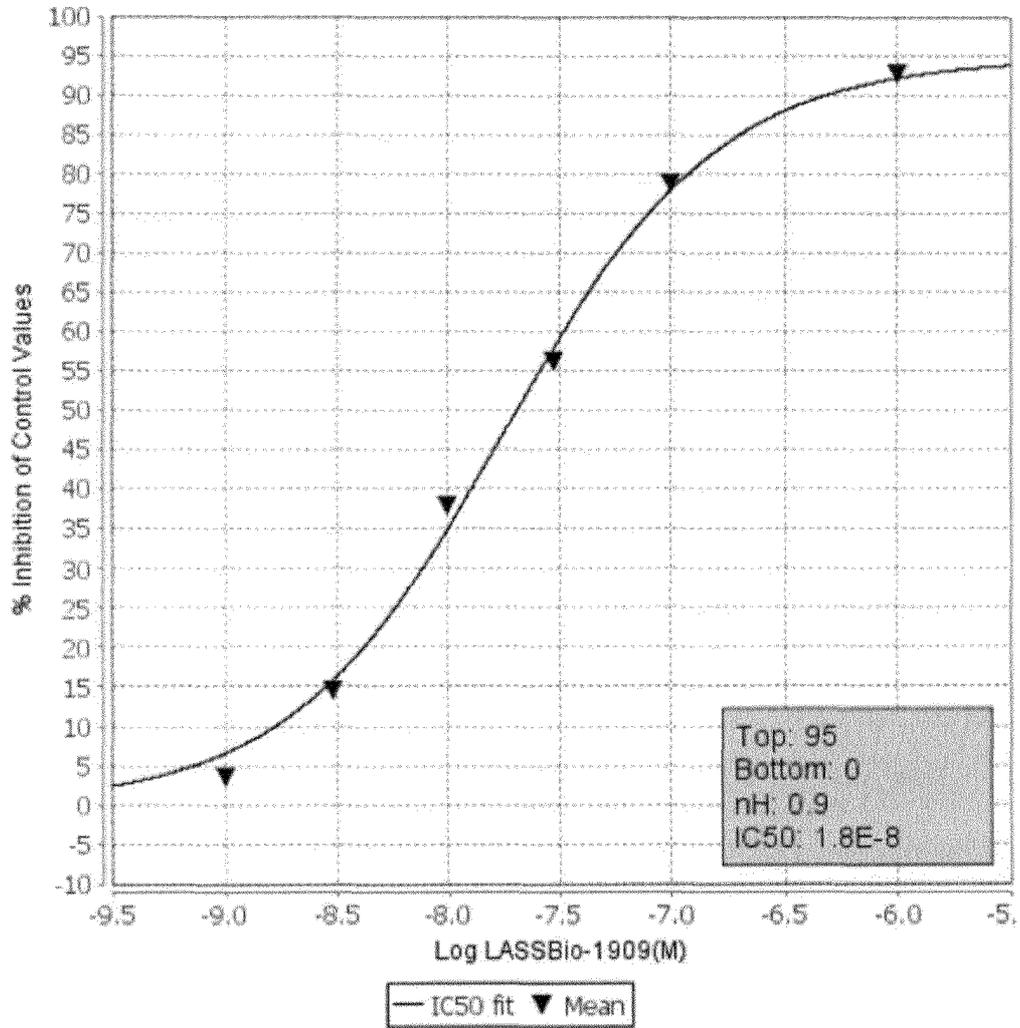


Figura 4

LASSBio-1910

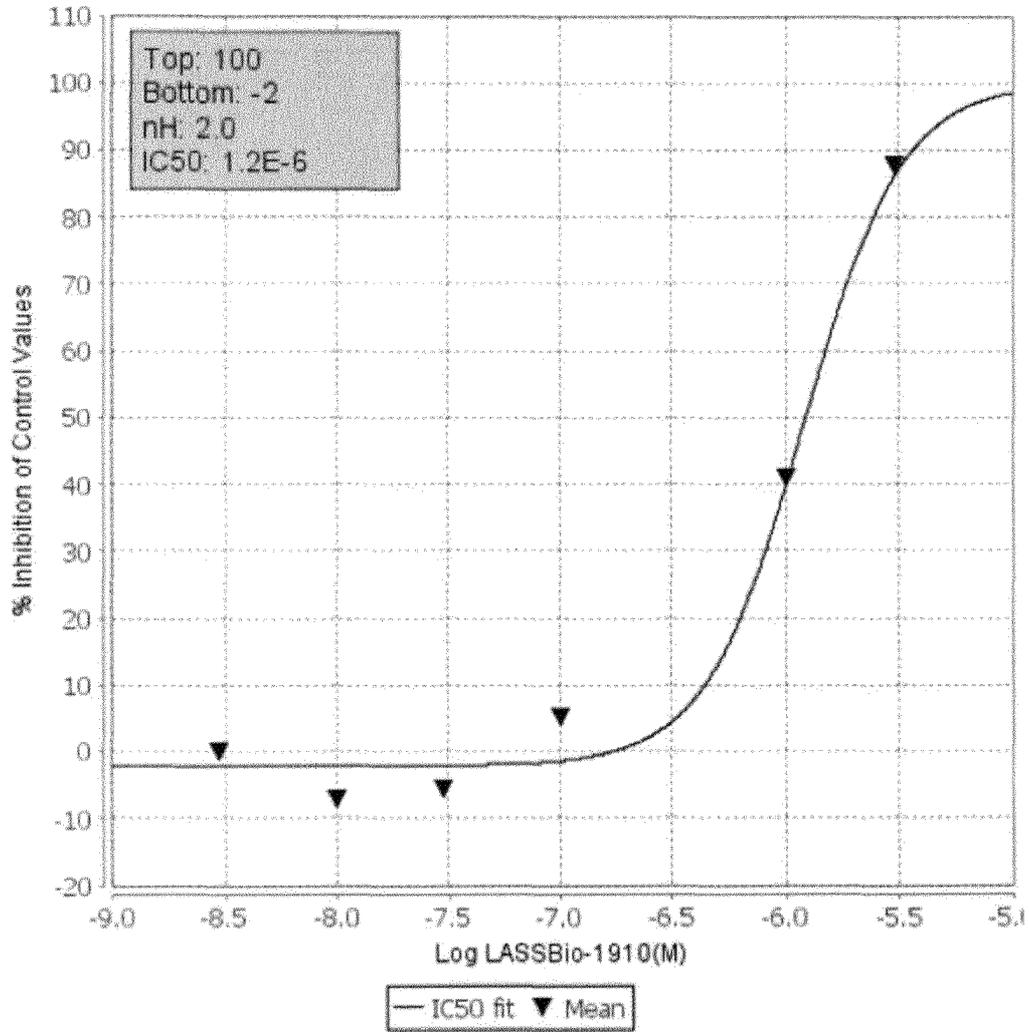


Figura 5

LASSBio-1911

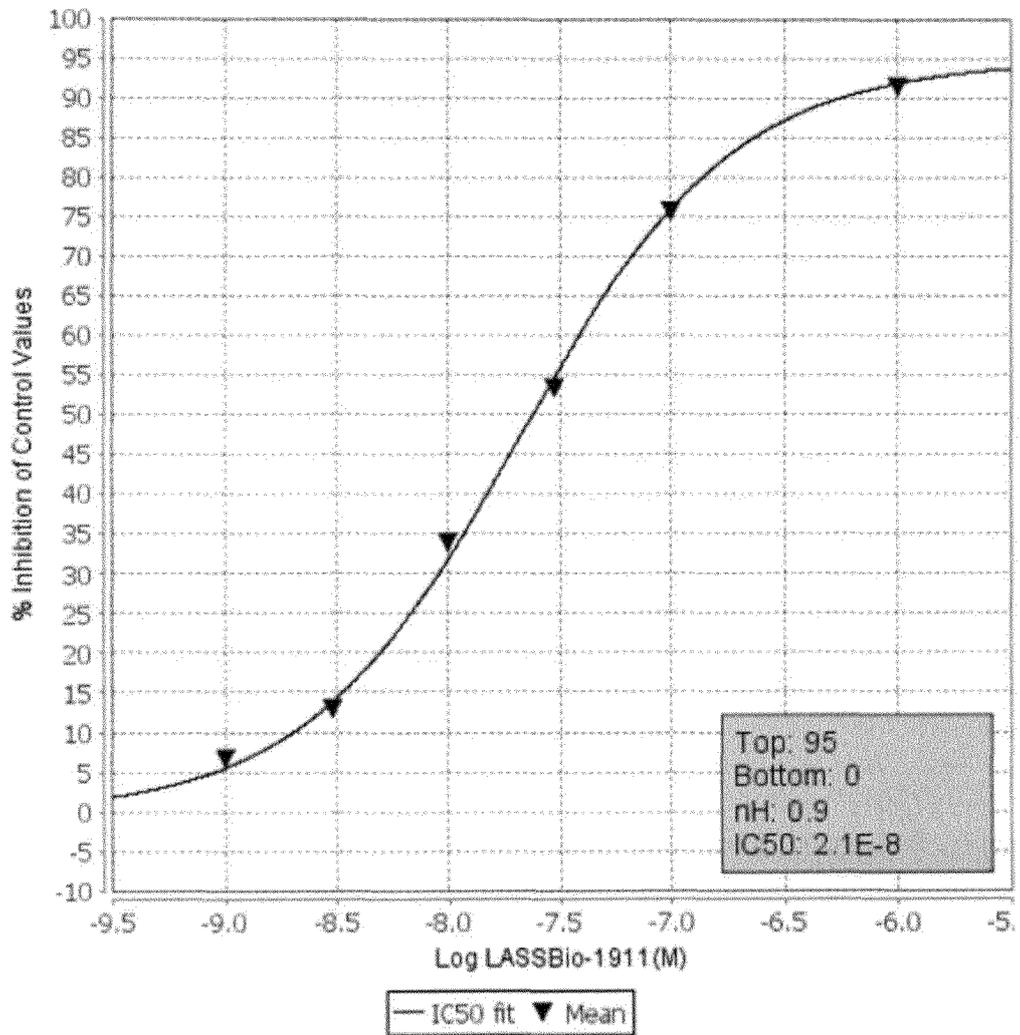


Figura 6

Resumo**COMPOSTOS N-ACILIDRAZÔNICOS INIBIDORES DE ENZIMAS HISTONA
DESACETILASES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS
MESMOS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO**

A presente invenção é relacionada a derivados *N*-acilidrazônicos que apresentam atividade inibidora da enzima histona desacetilase, a composições farmacêuticas antitumorais compreendendo tais compostos, e processos para a produção dos mesmos. A presente invenção ainda proporciona um método de tratamento de doenças proliferativas de células devido à propriedade de inibição de histona desacetilase.

