



**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

CARTA PATENTE Nº BR 112012024822-7

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** BR 112012024822-7

**(22) Data do Depósito:** 29/03/2011

**(43) Data da Publicação Nacional:** 08/08/2017

**(51) Classificação Internacional:** C07D 209/20; C07D 209/18; C07D 209/22; C07D 209/12; A61K 31/404; A61P 35/00.

**(30) Prioridade Unionista:** US 61/318,715 de 28/03/2010.

**(54) Título:** COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

**(73) Titular:** TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY, Empresa Taiwanesa. Endereço: 230 WU-HSING STREET, TAIPEI CITY - TAIWAN, TAIWAN(TW); NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY. Endereço: No. 1, SEC 4, ROOSEVELT ROAD, TAIPEI TAIWAN 10617, TAIWAN(TW); OHIO STATE UNIVERSITY, Empresa Americana. Endereço: ENARSON HALL 154 W 12 TH AV. COLUMBUS - OHIO - USA, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

**(72) Inventor:** CHING-SHIH CHEN; CHE-MING TENG; HSING-JIN LIU; JING-PING LIOU; KUO-SHENG HUNG; PEI-WEN SHAN; WEN-TA CHIU.

**(87) Publicação PCT:** WO 2011/126821 de 13/10/2011

**Prazo de Validade:** 20 (vinte) anos contados a partir de 29/03/2011, observadas as condições legais

**Expedida em:** 08/09/2021

Assinado digitalmente por:

**Liane Elizabeth Caldeira Lage**

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

## “COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

### PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica a prioridade do Pedido Provisório U.S. 61/318.715. O conteúdo deste pedido anterior está incorporado ao presente documento a título de referência.

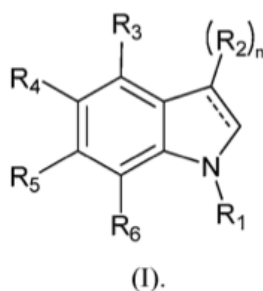
### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Histona desacetilases (HDACs) são uma classe de enzimas que regulam acetilação de histona e, desse modo, regulam a expressão genética. Inibidores de HDAC têm sido conhecidos por induzir a suspensão de crescimento celular, diferenciação e apoptose em células tumorais. Os mesmos têm, assim, atraído grande atenção como poderosos agentes anticâncer. Consulte, por exemplo, Lu *et al*, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5.530 a 5.535; Kulp *et al*, *Clin. Cancer Res.* **2006**, 12, 5.199 a 5.206; e Ryan *et al*, *J. Clin. Oncol.* **2005**, 23, 3.912 a 3.922.

### DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[003] Esta invenção baseia-se na descoberta inesperada de que determinados compostos de hidroxamato de indolinila e indolila são inibidores de HDAC e têm poderosa atividade anticâncer. Desse modo, esta invenção refere-se aos compostos de hidroxamato de indolinila e indolila e ao uso dos mesmos no tratamento do câncer.

[004] Em um aspecto, esta invenção apresenta um composto de hidroxamato de indolinila ou indolila de fórmula (I):



[005] Nessa fórmula, ---- é uma ligação simples ou uma ligação dupla; n é 0, 1 ou 2; R<sub>1</sub> é H, alquila opcionalmente substituída por arila ou heteroarila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, C(O)R<sub>a</sub> ou SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, nos quais R<sub>a</sub> é H, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila; e cada um dentre R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> é, independentemente, H, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, halo, ciano, nitro, OR<sub>b</sub>, SR<sub>b</sub>, S(O)R<sub>b</sub>, CH=CH-C(O)R<sub>b</sub>, NHC(O)-CH=CH-C(O)R<sub>b</sub>, NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, OC(O)R<sub>b</sub>, C(O)R<sub>b</sub>, C(O)OR<sub>b</sub>, C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, NR<sub>c</sub>R<sub>j</sub>, NHC(O)R<sub>b</sub>, NHC(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> ou NHC(S)R<sub>c</sub>, nos quais cada um dentre R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> e R<sub>d</sub> é, independentemente, H, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila; e quando R<sub>1</sub> é SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, pelo menos um dentre R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> é CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, NHC(O)-CH=CH-C(O)R<sub>b</sub>, ou NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, ou R<sub>4</sub> é CH=CH-C(O)R<sub>b</sub>, NHC(O)-CH=CH-C(O)R<sub>b</sub> ou NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, e quando R<sub>1</sub> é arila, R<sub>4</sub> é CH=CH-C(O)NHR<sub>c</sub>.

[006] Um subconjunto dos compostos de hidroxamato de indolinila e indolila descritos acima inclui aqueles nos quais R<sub>4</sub> é CH=CH-C(O)R<sub>b</sub>, CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, NHC(O)-CH=CH-C(O)R<sub>b</sub>, ou NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>. Nesses compostos, R<sub>4</sub> pode ser C(O)NHOH, CH=CH-C(O)OH, CH=CH-C(O)NHOH, NHC(O)-CH=CH-C(O)OH, ou NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH; R<sub>1</sub> pode ser SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, R<sub>a</sub> sendo arila ou heteroarila (por exemplo, fenila opcionalmente substituída por halo, hidroxila, alcoxila, amina, ciano ou nitro); ou pelo menos um dentre R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> pode ser CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, NHC(O)-CH=CH-C(O)R<sub>b</sub>, ou NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> (por exemplo, CH=CH-C(O)NHOH, NHC(O)-CH=CH-C(O)OH ou NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH).

[007] Outro subconjunto dos compostos de hidroxamato de indolinila e indolila descritos acima inclui aqueles nos quais pelo menos um dentre  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  e  $R_6$  é  $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ ,  $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$  ou  $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_d$ . Nesses compostos, pelo menos um dentre  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  e  $R_6$  pode ser  $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$  ou  $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ .  $R_1$  pode ser  $\text{SO}_2\text{R}_a$ ,  $R_a$  sendo arila ou heteroarila (por exemplo, fenila opcionalmente substituída por halo, hidroxila, alcoxila, amina, ciano ou nitro).

[008] Ainda outro subconjunto dos compostos de hidroxamato de indolinila e indolila descritos acima inclui aqueles nos quais  $R_1$  é  $\text{SO}_2\text{R}_a$  e  $R_a$  é arila ou heteroarila.  $R_a$  pode ser fenila opcionalmente substituída por halo, hidroxila, alcoxila, amina, ciano ou nitro.

[009] O termo "alquila" refere-se a um hidrocarboneto monovalente ramificado ou linear que contém, salvo indicação ao contrário, 1 a 20 átomos de carbono (por exemplo,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ). Exemplos de alquila incluem, mas sem se limitar, metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, *i*-butila, e *t*-butila. O termo "alquenila" refere-se a um hidrocarboneto monovalente ramificado ou linear que contém 2 a 20 átomos de carbono (por exemplo,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ) e uma ou mais ligações duplas. Exemplos de alquenila incluem, mas sem se limitar, etenila, propenila, alila, e 1,4-butadienila. O termo "alquinila" refere-se a um hidrocarboneto monovalente ramificado ou linear que contém 2 a 20 átomos de carbono (por exemplo,  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ) e uma ou mais ligações triplas. Exemplos de alquinila incluem, mas sem se limitar, etinila, 1-propinila, 1- e 2-butinila e 1-metila-2-butinila. O termo "alcóxi" refere-se a um radical -O-alquila. Exemplos de alcóxi incluem, mas sem se limitar, metóxi, etóxi, *n*-propóxi, isopropóxi, *n*-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi e terc-butóxi. O termo "amina" refere-se a  $\text{NH}_2$ , alquilamina ou arilamina. O termo "alquilamina" refere-se a um radical -N(R)-alquila no qual R pode ser H, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila,

cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila ou heteroarila.

[010] O termo "cicloalquila" refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto saturado monovalente que tem 3 a 30 átomos de carbono (por exemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>). Exemplos de cicloalquila incluem, mas sem se limitar, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, 1,4-ciclohexileno, cicloheptila, ciclooctila e adamantila. O termo "cicloalquenila" refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto não aromático monovalente que tem 3 a 30 carbonos (por exemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) e uma ou mais ligações duplas. Exemplos incluem ciclopentenila, ciclohexenila e cicloheptenila. O termo "heterocicloalquila" refere-se a um sistema de anel tricíclico com 11 a 14 membros, monocíclico com 5 a 8 membros não aromático monovalente ou bicíclico com 8 a 12 membros que tem um ou mais heteroátomos (tais como O, N, S ou Se). Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem, mas sem se limitar, piperazinila, pirrolidinila, dioxanila, morfolinila e tetraidrofurana. O termo "heterocicloalquenila" refere-se a um sistema de anel tricíclico com 11 a 14 membros, monocíclico com 5 a 8 membros não aromático monovalente ou bicíclico com 8 a 12 membros que tem um ou mais heteroátomos (tais como O, N, S ou Se) e uma ou mais ligações duplas.

[011] O termo "arila" refere-se a um sistema de anel aromático tricíclico de 14 carbonos, bicíclico com 10 carbonos, monocíclico com 6 carbonos monovalente. Exemplos de grupos arila incluem, mas sem se limitar, fenila, naftila e antracenila. O termo "heteroarila" refere-se a um sistema de anel tricíclico com 11 a 14 membros, bicíclico com 8 a 12 membros, ou monocíclico com 5 a 8 membros aromático monovalente que tem um ou mais heteroátomos (tais como O, N, S ou Se). Exemplos de grupos heteroarila incluem piridila, furila, imidazolila, benzimidazolila, pirimidinila, tienila, quinolinila, indolila, tetrazol e tiazolila.

[012] Alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila,

cicloalquenila, heterocicloalquenila, amina, arila e heteroarila mencionadas acima incluem tanto porções químicas substituídas quanto não substituídas. Substitutos possíveis para amina, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquenila, arila e heteroarila incluem, mas sem se limitar, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>, cicloalquenila C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>, heterocicloalquila C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, heterocicloalquenila C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arila, arilóxi, heteroarila, heteroarilóxi, amina, alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilamina, hidróxi, halo, oxo (O=), tioxo (S=), tio, silila, alquitio C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, ariltio, alquilsulfonila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilsulfonila, acilamina, aminoacila, aminotioacila, amidina, aminoacila, amida, tioureida, tiocianato, sulfonamida, guanidina, ureida, ciano, nitro, acila, tioacila, acilóxi, carbamida, carbamila (-C(O)NH<sub>2</sub>), carboxila (-COOH), e éster carboxílico. Por outro lado, possíveis substitutos para alquila, alquenila ou alquinila incluem todos os substitutos recitados acima exceto alquila C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>. Cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila e heteroarila também podem ser fundidos entre si.

[013] Os compostos de hidroxamato de indolinila e indolila descritos no presente documento incluem os compostos em si, bem como seus sais, seus solvatos e seus pró-fármacos, se aplicáveis. Um sal, por exemplo, pode ser formado entre um ânion e um grupo carregado positivamente (por exemplo, amina) em um composto de hidroxamato de indolinila e indolila. Ânions adequados incluem cloreto, brometo, iodeto, sulfato, bissulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanossulfato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartarato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenossulfonato e acetato. Do mesmo modo, um sal pode ser formado, ainda, entre um cátion e um grupo carregado negativamente (por exemplo, carboxilato) em um composto de hidroxamato de indolinila e indolila. Cátions adequados incluem íon de sódio, íon de potássio, íon de magnésio, íon de cálcio e um cátion de amônio tal como íon de tetrametilamônio. Os compostos de hidroxamato de

indolinila e indolila incluem, ainda, aqueles sais que contêm átomos de nitrogênio quaternários. Exemplos de pró-fármacos incluem ésteres e outros derivados farmacologicamente aceitáveis, os quais, mediante administração a um indivíduo, são capazes de fornecer compostos de hidroxamato de indolinila e indolila ativos.

[014] Em outro aspecto, esta invenção refere-se a um método para inibição de atividade de HDAC através do contato de uma célula com uma quantidade de um composto de hidroxamato de indolinila e indolila descrito acima.

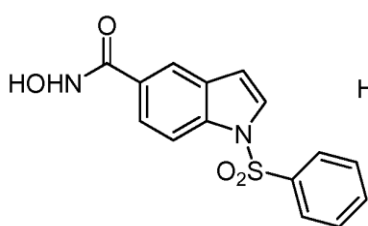
[015] Em ainda outro aspecto, esta invenção refere-se a um método para tratamento de câncer através da administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade de um composto de hidroxamato de indolinila e indolila descrito acima.

[016] Também abrangido pelo escopo desta invenção é uma composição farmacêutica que contém um ou mais dos compostos de hidroxamato de indolinila e indolila descritos acima para uso no tratamento de câncer, bem como esse uso terapêutico e uso dos compostos para a manufatura de um medicamento para tratamento de câncer.

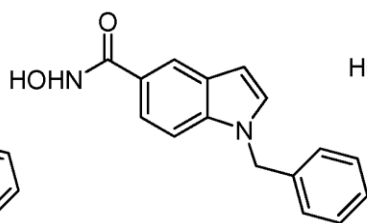
[017] Os detalhes de uma ou mais realizações da invenção são apresentados na descrição abaixo. Outras funções, objetos, e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição das reivindicações.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

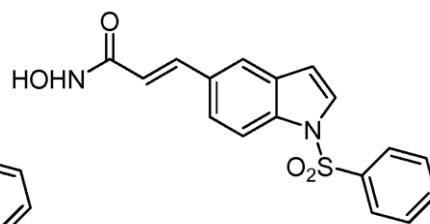
[018] Mostrados abaixo são compostos exemplificativos descritos no presente documento:



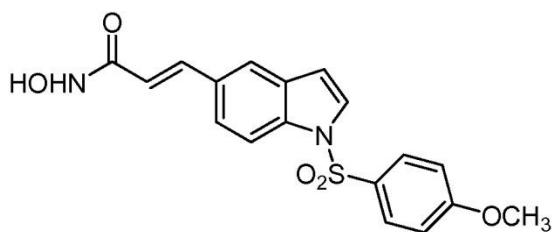
Composto 1



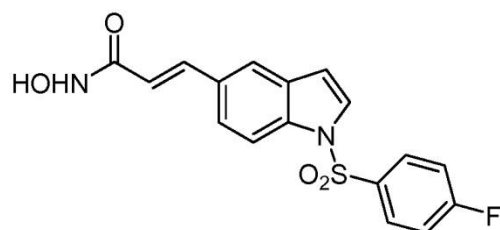
Composto 2



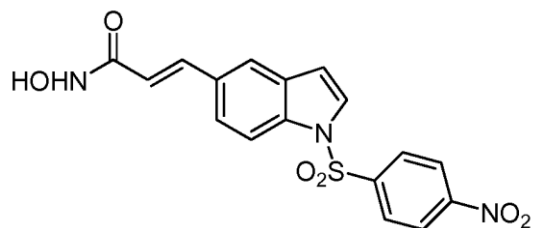
Composto 3



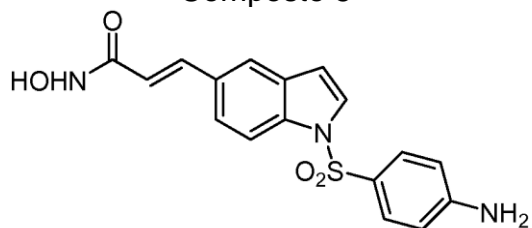
Composto 4



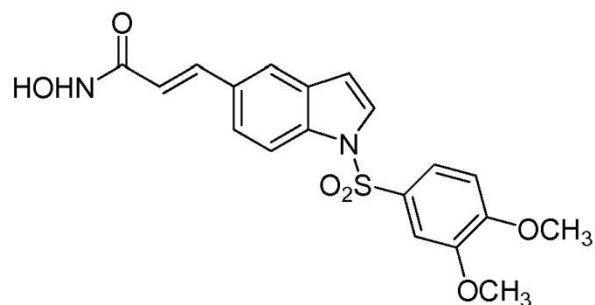
Composto 5



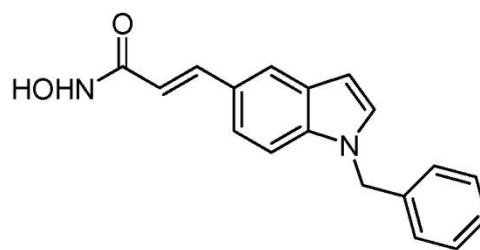
Composto 6



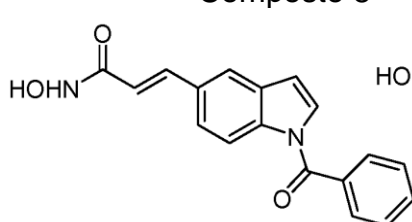
Composto 7



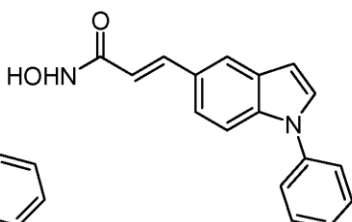
Composto 8



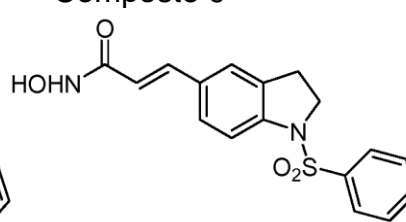
Composto 9



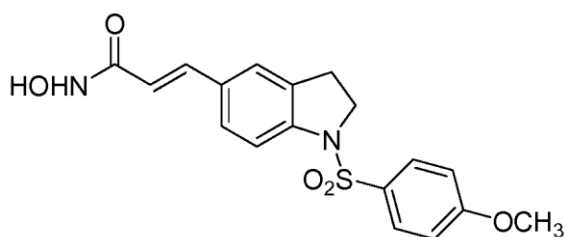
Composto 10



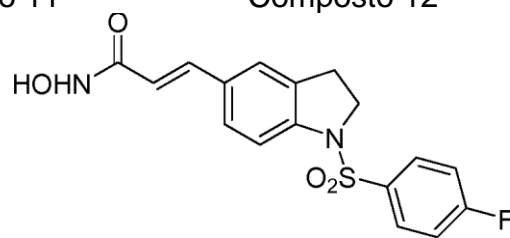
Composto 11



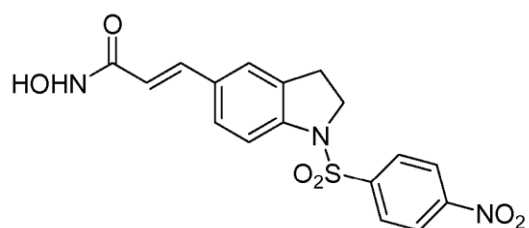
Composto 12



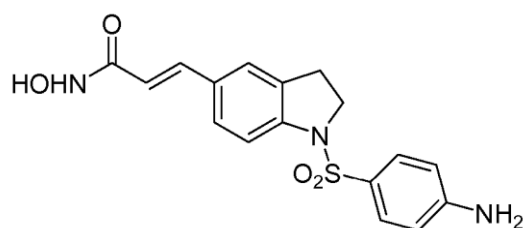
Composto 13



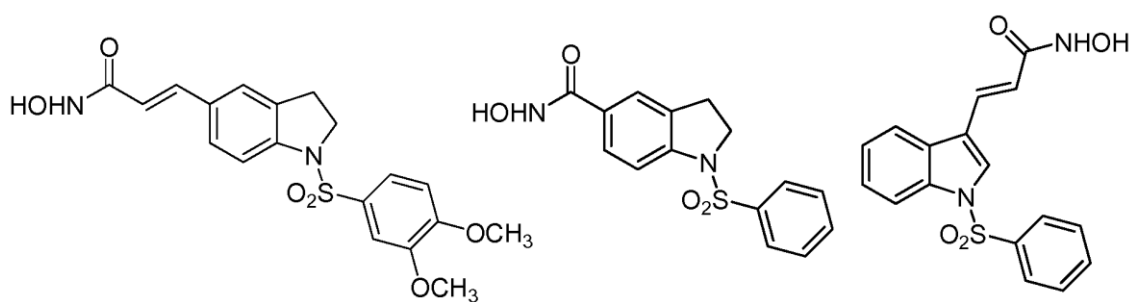
Composto 14



Composto 15



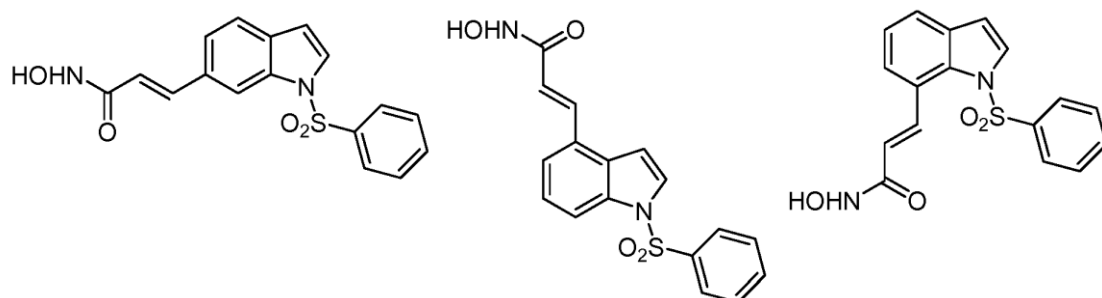
Composto 16



Composto 17

Composto 18

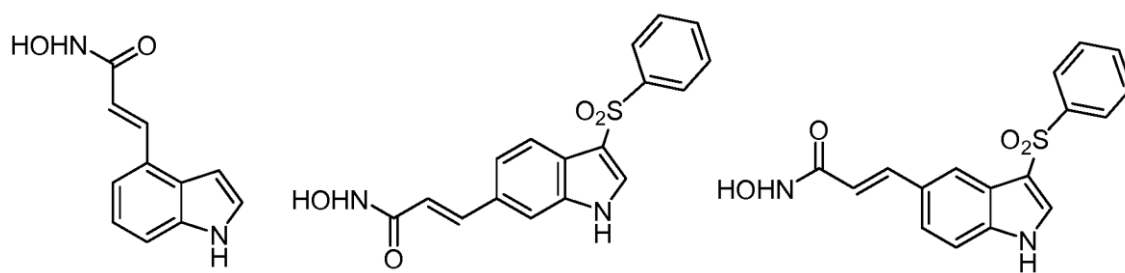
Composto 19



Composto 20

Composto 21

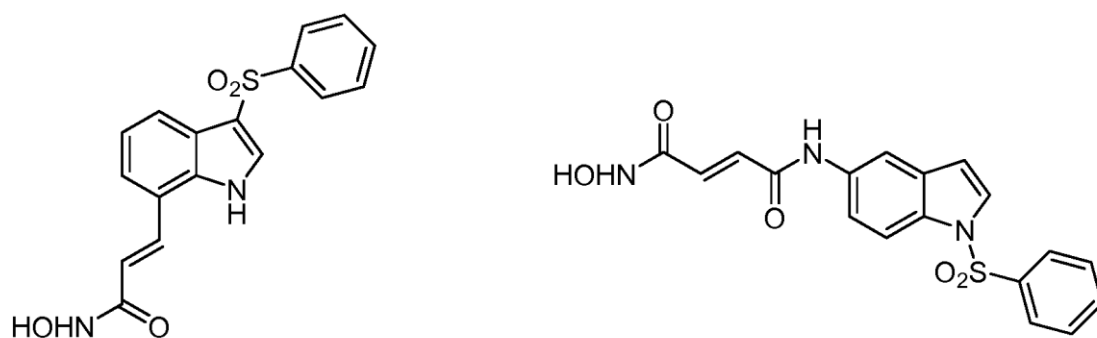
Composto 22



Composto 23

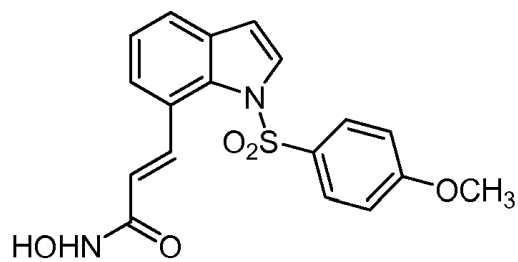
Composto 24

Composto 25

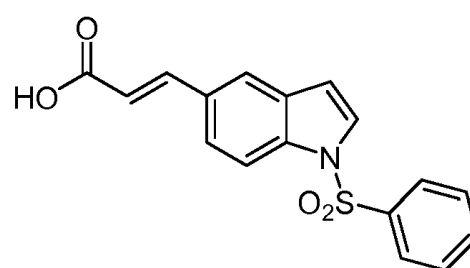


Composto 26

Composto 27



Composto 28



Composto 29

[019] Os compostos de hidroxamato de indolinila e indolila descritos no presente documento podem ser preparados por transformações químicas convencionais (incluindo metodologias de grupo de proteção), por exemplo, aquelas descritas em R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edição, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser e M. Fieser, *Fieser and Fieser 's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); e L. Paquette, ed., *Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) e edições subsequentes dos mesmos.

[020] Um composto de hidroxamato de indolinila e indolila assim sintetizado pode ser adicionalmente purificado por cromatografia em coluna flash, cromatografia líquida de alto desempenho, cristalização, ou quaisquer outros métodos adequados.

[021] Os compostos de hidroxamato de indolinila e indolila mencionados no presente documento podem conter uma ligação dupla não aromática e um ou mais centros assimétricos. Desse modo, os mesmo pode ocorrer como racematos e misturas racêmicas, enantiômeros únicos, diastereômeros individuais, misturas diastereoméricas e formas cis- ou transisoméricas. Todas tais formas isoméricas são contempladas.

[022] Também abrangidos pelo escopo desta invenção são (1) uma composição farmacêutica que contém uma quantidade eficaz de pelo menos um dentre os compostos de hidroxamato de indolinila e indolila desta invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável, e (2) um método para tratamento de câncer através da administração a um indivíduo em necessidade desse tratamento de uma quantidade eficaz de um tal composto de hidroxamato de indolinila e indolila.

[023] Conforme usado no presente documento, o termo "tratar"

refere-se à administração de um composto de hidroxamato de indolinila e indolila a um indivíduo que tem câncer, ou tem um sintoma de ou uma predisposição a tal, com a finalidade de curar, sarar, aliviar, acalmar, alterar, remediar, melhorar, aperfeiçoar, afetar ou reduzir o risco da desordem, os sintomas de ou a predisposição ao câncer. O termo "uma quantidade eficaz" refere-se à quantidade do agente ativo que é requerido para conferir o efeito terapêutico pretendido no indivíduo. Quantidades eficazes podem variar, conforme reconhecido por aqueles versados na técnica, a depender da rota de administração, uso de veículo e da possibilidade de contulização com outros agentes.

[024] Câncer que pode ser tratado pelos métodos da invenção inclui tanto tumores sólidos quanto e hematológicos de vários órgãos. Exemplos de tumores sólidos incluem câncer pancreático; câncer da bexiga; câncer colorretal; câncer de mama, incluindo câncer de mama metastático; câncer de próstata, incluindo e câncer de próstata andrógeno-dependente e andrógeno-independente; câncer renal, incluindo, por exemplo, carcinoma de célula renal metastático; câncer hepatocelular; câncer de pulmão, incluindo, por exemplo, câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC), carcinoma bronquíolo alveolar (BAC), e adenocarcinoma do pulmão; câncer ovariano, incluindo, por exemplo, câncer peritoneal primário ou epitelial progressivo; câncer cervical; câncer gástrico; câncer do esôfago; câncer do pescoço e da cabeça, incluindo, por exemplo, carcinoma de célula escamosa da cabeça e do pescoço; melanoma; câncer neuroendócrino, incluindo tumores neuroendócrinos metastáticos; tumores do cérebro, incluindo, por exemplo, glioma, oligodendroglioma anaplástico, glioblastoma multiforme adulto e astrocitoma anaplástico adulto; câncer ósseo; e sarcoma de tecido mole. Exemplos de malignidade hematológica inclui leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielogênica crônica (CML), incluindo CML acelerada e CML de fase

blástica (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crônica (CLL); doença de Hodgkin (HD); linfoma não Hodgkin (NHL), incluindo linfoma folicular e linfoma de célula de célula de manto; linfoma de célula B; linfoma de célula T; mieloma múltiplo (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes de mielodisplasia (MDS), incluindo anemia refratária (RA), anemia refratária com sideroblastos em anel (RARS), (anemia refratária com blastos em excesso (RAEB), e RAEB em transformação (RAEB-T); e síndromes mieloproliferativas.

[025] Para praticar o método desta invenção, a composição farmacêutica descrita acima pode ser administrada de modo oral, parenteral, por nebulizador de inalação, de modo tópico, retal, nasal, bucal, vaginal ou por meio de reservatório implantado. O termo "parenteral" conforme usado no presente documento inclui técnicas de infusão ou injeção subcutâneas, intracutâneas, intravenosas, intramusculares, intra-articulares, intra-arteriais, intrassinoviais, intraesternal, intratecal, intralesional e intracranial.

[026] Uma composição injetável estéril, por exemplo, uma suspensão oleaginosa ou aquosa injetável estéril, pode ser formulada de acordo com técnicas conhecidas na arte por meio do uso de agentes umectantes ou de dispersão adequados (tais como Tween 80) e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode ser, ainda, uma suspensão ou solução injetável estéril em um solvente ou diluente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanediol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão manitol, água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos, estéreis, são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão ou solvente (por exemplo, mono- ou diglicerídeos sintéticos). Ácidos graxos, tais como ácido oleico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de injetáveis, assim como óleos

farmaceuticamente aceitáveis naturais, tais como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente nas suas versões polioxetiladas. Essas suspensões ou soluções de óleo podem conter, ainda, um dispersante ou diluente de álcool de cadeia longa, ou carboximetil celulose ou agentes de dispersão semelhantes. Outros tensoativos comumente usados tais como Tweens ou Spans ou outros agentes emulsionantes semelhantes ou intensificadores de biodisponibilidade que são comumente usados na manufatura de líquido, sólido farmaceuticamente aceitável, ou outras formas de dosagem também podem ser usados para os fins da formulação.

[027] Uma composição para administração oral pode ser qualquer forma de dosagem oralmente aceitável que inclui, mas sem se limitar, cápsulas, tabletes, emulsões e soluções, dispersões e suspensões aquosas. No caso de tabletes para uso oral, veículos que são comumente usados incluem lactose e amido de milho. Agente de lubrificação, tais como estearato de magnésio, também são tipicamente adicionados. Para administração oral em uma forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando emulsões ou suspensões aquosas são administradas oralmente, o ingrediente ativo pode ser suspenso ou dissolvido em uma fase oleosa combinada com agente de suspensão ou emulsificação. Se desejado, determinados agentes edulcorantes, aromatizantes, ou corantes podem ser adicionados. Um aerossol nasal ou composição de inalação pode ser preparado de acordo com técnicas bem conhecidas na arte de formulação farmacêutica. Um composto de composição que contém hidroxamato de indolinila e indolila também pode ser administrado na forma de supositórios para administração retal.

[028] O veículo na composição farmacêutica deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com o ingrediente ativo da formulação (e preferencialmente, capaz de estabilizá-lo) e não prejudicial ao indivíduo a ser

tratado. Um ou mais agentes solubilizantes (por exemplo, ciclodextrinas) que formam complexos mais solúveis com os compostos de hidroxamato de indolinila e indolila ativos podem ser usados como veículos farmacêuticos para entrega dos compostos ativos. Exemplos de outros veículos incluem dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, e D&C Yellow # 10.

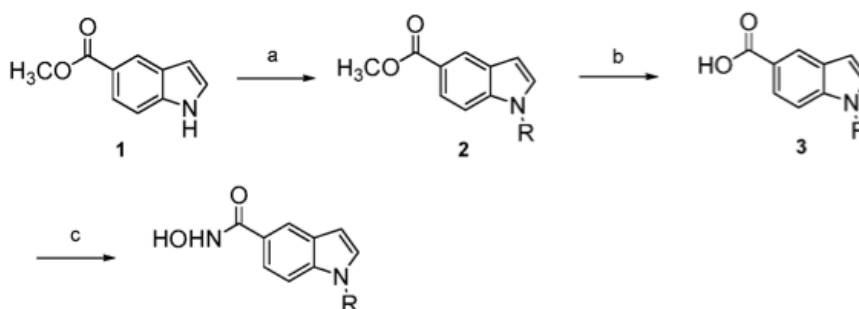
[029] Ensaios *in vitro* adequados podem ser usados para avaliar de modo preliminar a eficácia dos compostos de hidroxamato de indolinila e indolila em atividades anticâncer tais como inibição do crescimento de células tumorais. Os compostos podem ser examinados, adicionalmente, para a sua eficácia no tratamento de câncer. Por exemplo, um composto pode ser administrado a um animal (por exemplo, um modelo de camundongo) que tem câncer e seus efeitos terapêuticos são então avaliados. Com base nos resultados, uma faixa de dosagem e rota de administração apropriadas também podem ser determinadas.

[030] Sem elaboração adicional, acredita-se que a descrição acima permitiu adequadamente a presente invenção. Os seguintes exemplos devem, portanto, ser interpretados como meramente ilustrativos, e não limitativos do restante da revelação de forma alguma. Todas as publicações citadas no presente documento estão aqui integralmente incorporadas a título de referência.

### EXEMPLOS

#### EXEMPLO 1: SÍNTESE DE HIDROXIAMIDA DE ÁCIDO 1-BENZENOSSULFONIL-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO (COMPOSTO 1)

##### ESQUEMA 1



R = -SO<sub>2</sub>-Ph (Composto 1)

R = -CH<sub>2</sub>-Ph (Composto 2)

[031] O Composto 1 foi sintetizado por meio da rota conforme mostrado no Esquema 1 acima (reagentes e condições: a) cloreto de benzila ou cloreto de benzenossulfonila, *t*-BuOK, KI, DMF; b) 1M LiOH(aq), dioxano; c) (i) NH<sub>2</sub>OTHP, PyBOP, NEt<sub>3</sub>, DMF, ta; (ii) TFA, MeOH, ta).

**Éster de metílico de ácido 1-benzenossulfonil-1H-indol-5-carboxílico (2):**

[032] Após uma suspensão de indol-5-carboxilato de metila (1) (0,30 g, 1,71 mmol), TBAHS (0,19 g, 0,26 mmol) e KOH (0,19 g, 3,42 mmols) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) ter sido agitada por 20 minutos, cloreto de benzenossulfonila (0,32 ml, 2,57 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro antes de ser resfriada com água e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo.

**Ácido 1-benzenossulfonil-1H-indol-5-carboxílico (3):**

[033] Solução aquosa de 1M LiOH (3,87 ml, 3,87 mmols) foi adicionada a uma solução de **2** bruta em dioxano (15 ml). A mistura foi agitada a 40 °C de um dia para o outro e em seguida foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água. Em seguida, HCl concentrado foi adicionado à solução para alcançar pH <7 para proporcionar uma precipitação, que foi seca sob vácuo para fornecer **3** (0,38 g) como um sólido branco, rendimento de 74%. <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,83 (d, *J*= 3,70 Hz, 1H), 7,51 e 7,54 (m, 2H), 7,60 e 7,63 (m, 1H), 7,75 (d, *J*= 3,72 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*= 7,63 Hz, 2H), 7,97 (dd, *J*= 8,83, 1,49 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*= 8,86 Hz, 1H), 8,25 (d,

$J= 0,82$  Hz, 1H).

**Hidroxiamida de ácido 1-benzenossulfonil-1H-indol-5-carboxílico (Composto 1):**

[034]  $\text{NH}_2\text{OTHP}$  (0,08 g, 0,72 mmol) foi adicionado a uma solução de **3** (0,18 g, 0,60 mmol), PyBOP (0,33 g, 0,63 mmol), e trietilamina (0,20 ml, 1,43 mmol) em DMF (1,5 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas antes de ser resfriada com água e extraída com EtOAc (15 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 30 : 1 : 1\% \text{NH}_3(\text{aq})$ ) para proporcionar um sólido branco, que foi tratado com TFA (1,70 ml, 22,89 mmols) na presença de  $\text{CH}_3\text{OH}$  (31 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente antes de ser concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo branco. O resíduo foi recristalizado com  $\text{CH}_3\text{OH}$  para fornecer o Composto 1 (0,10 g).  $^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6,80 (d,  $J= 3,65$  Hz, 1H), 7,49 e 7,52 (m, 2H), 7,59 e 7,62 (m, 1H), 7,68 (d,  $J= 8,53$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J= 3,72$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J= 7,52$  Hz, 2H), 7,94 e 7,97 (m, 1H), 8,04 (d,  $J= 8,53$  Hz, 1H); HRMS (EI) para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): calculado, 316,0518; encontrado, 316,0518.

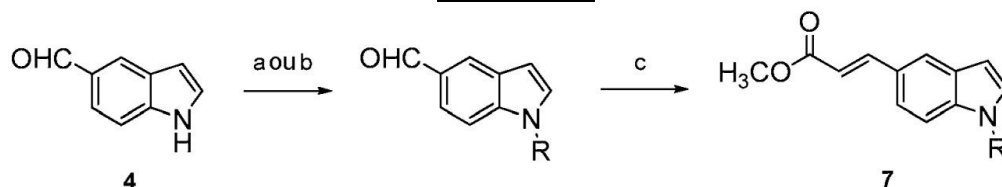
**EXEMPLO 2: SÍNTESE DE HIDROXIAMIDA DE ÁCIDO 1-BENZIL-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO (COMPOSTO 2)**

[035] O Composto 2 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 1.

$^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5,40 (s, 2H), 6,60 (d,  $J= 3,1$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J= 7,2$  Hz, 2H), 7,21 e 7,28 (m, 3H), 7,36 e 7,38 (m, 2H), 7,50 (dd,  $J= 8,5, 1,7$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J= 1,1$  Hz, 1H). MS (EI)  $m/z$ : 266. HRMS (EI) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): calculado, 266.1055; encontrado, 266.1057.

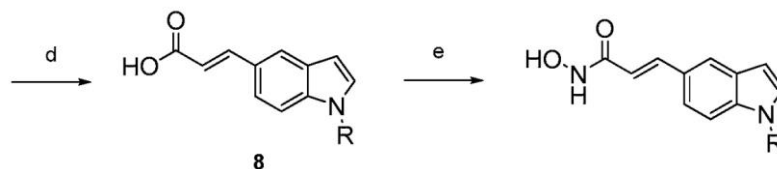
**EXEMPLO 3: SÍNTESE DE 3-(1-BENZENOSSULFONIL-1H-INDOL-5-IL)-N-HIDROXI-  
ACRILAMIDA (COMPOSTO 3)**

**ESQUEMA 2**



5: R = Benzenossulfonila (a)

6: R = Fenila (b)



R = Benzenossulfonila (Composto 3)  
 R = 4'-Metoxibenzenossulfonila (Composto 4)  
 R = 4'-Fluorobenzenossulfonila (Composto 5)  
 R = 4'-Nitrobenzenossulfonila (Composto 6)  
 R = 4'-Aminobenzenossulfonila (Composto 7)  
 R = 3',4'-dimetoxibenzenossulfonila (Composto 8)  
 R = Benzila (Composto 9)  
 R = Benzoíla (Composto 10)  
 R = Fenila (Composto 11)

[036] O Composto 3 foi sintetizado por meio da rota conforme mostrado no Esquema 2 acima (reagentes e condições: a) cloreto de benzila, cloreto de benzoíla, cloreto de benzenossulfonila, cloreto de 4-metoxibenzenossulfonila, cloreto de 4-fluorobenzenossulfonila, ou cloreto de 4-nitrobenzenossulfonila, *t*-BuOK, KI, DMF; b) 4-iodobenzeno, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuO, DMF; c) Ph<sub>3</sub>P = CH-COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) 1M LiOH (aq), dioxano; e) (i) NH<sub>2</sub>OTHP, PyBOP, NEt<sub>3</sub>, DMF; (ii) TFA, MeOH; f) Fe, NH<sub>4</sub>Cl, Isopropanol, H<sub>2</sub>O).

**1-Benzenossulfonil-1H-indol-5-carbaldeído (5):**

[037] Após uma suspensão de indol-5-carboxilato de metila (4) (1,00 g, 6,89 mmols), bissulfato de tetrabutilamônio (0,35 g, 1,03 mmol) e KOH (0,77 g, 13,78 mmols) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) ter sido agitada por 20 minutos, adicionou-se cloreto de benzenossulfonila (1,32 ml, 10,33 mmols). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro antes de ser

resfriada com água e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo, que foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 2) para fornecer **5** (1,79 g) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,78 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 7,45 e 7,48 (m, 2H), 7,55 e 7,58 (m, 1H), 7,67 (d, *J*= 3,7 Hz, 1H), 7,85 e 7,87 (m, 1H), 7,89 (d, *J*= 7,6 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H).

**Éster metílico de ácido 3-(1-Benzenossulfonil-1H-indol-5-il)-acrílico (7):**

[038] Adicionou-se acetato (2,52 g, 7,53 mmols) de metila (trifenilfosforanilideno) a uma solução **5** (1,79g, 6,27 mmols) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro antes de ser resfriada com água e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo, que foi em seguida purificado através de cromatografia em gel de sílica (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 3) para fornecer **7** (2,08 g) como um sólido branco.

**Ácido 3-(1-Benzenossulfonil-1H-indol-5-il)-acrílico (8):**

[039] Adicionou-se solução aquosa de 1M LiOH (11,72 ml, 11,72 mmols) a uma solução **7** (2,00g, 5,86 mmols) em dioxano (20 ml). A mistura de reação foi agitada a 40 °C de um dia para o outro e foi, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água. Em seguida, adicionou-se HCl concentrado à solução para alcançar pH ácido para proporcionar a precipitação, que foi seca por vácuo para fornecer **8** (1,72 g) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,39 (d, *J*= 16,1 Hz, 1H), 6,71 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 7,45 e 7,48 (m, 2H), 7,52 (dd, *J*= 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,55 e 7,58 (m, 1H), 7,61 (d, *J*= 3,7 Hz, 1H), 7,67 e 7,72 (m, 2H), 7,89 (d, *J*= 8,9 Hz,

2H), 7,96 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H).

### **3-(1-Benzenossulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida**

#### **(Composto 3):**

[040] Adicionou-se  $\text{NH}_2\text{OTHP}$  (0,43 g, 3,67 mmols) a uma solução de **8** (1,00 g, 3,05 mmols), PyBOP (1,69 g, 3,24 mmols) e trietilamina (1,02 ml, 7,33 mmols) em DMF (1,5 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas antes de ser resfriada com água e extraída com EtOAc (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 30 : 1 : 1\% \text{NH}_3(\text{aq})$ ) para proporcionar um sólido branco, que foi tratado com TFA (6,90 ml, 92,90 mmols) na presença de  $\text{CH}_3\text{OH}$  (140 ml). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo branco, que foi recristalizado por  $\text{CH}_3\text{OH}$  para fornecer o Composto 3 (0,85 g) como um sólido vermelho.  $^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,42 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 7,49 e 7,54 (m, 3H), 7,59 e 7,62 (m, 1H), 7,61 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,98 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H). MS (EI)  $m/z$ : 327 (100%), 342 ( $\text{M}^+$ , 3%). HRMS (EI) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): calculado, 342,0674; encontrado, 342,0673.

#### **EXEMPLO 4: SÍNTESE DE N-HIDROXI-3-[1-(4-METOXI-BENZENOSSULFONIL)-1H-INDOL-5-IL]-ACRILAMIDA (COMPOSTO 4)**

[041] O Composto 4 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3.

$^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3,79 (s, 3H), 6,43 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,97 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H). LC/MS  $m/z$ : 373 ( $\text{M}^+$ ). HRMS (EI) para

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calculado, 372,0780; encontrado, 372,0779.

**EXEMPLO 5: SÍNTESE DE 3-[1-(4-FLUORO-BENZENOSSULFONIL)-1H-INDOL-5-IL]-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 5)**

[042] O Composto 5 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,45 (d, *J*= 15,9 Hz, 1H), 6,77 (d, *J*= 3,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 7,61 (d, *J*= 15,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*= 3,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,98 e 8,02 (m, 3H). LC/MS *m/z*: 361 (M<sup>+</sup>). HRMS (EI) para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): calculado, 360,0580; encontrado, 360,0580.

**EXEMPLO 6: SÍNTESE DE N-HIDROXI-3-[1-(4-NITRO-BENZENOSSULFONIL)-1H-INDOL-5-IL]-ACRILAMIDA (COMPOSTO 6)**

[043] O Composto 6 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,44 (d, *J*= 15,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*= 15,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*= 3,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,01 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 8,33 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H). HRMS (EI) para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (M<sup>+</sup>): calculado, 387,0525; encontrado, 387,0523.

**EXEMPLO 7: SÍNTESE DE 3-[1-(4-AMINO-BENZENOSSULFONIL)-1H-INDOL-5-IL]-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 7)**

[044] O Composto 7 foi sintetizado por meio da rota mostrada no Esquema 2 no Exemplo 3. Uma suspensão de Composto 6 (0,10 g, 0,26 mmols), pó de ferro (0,05 g, 0,77 mmol) e cloreto de amônio (0,03 g, 0,52 mmol) em álcool isopropílico (5 ml) e água (1 ml) foi refluída por 4 horas. Após mistura de reação ser concentrada sob pressão reduzida, a mesma foi resfriada com água e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida. A mistura de reação foi purificada através de cromatografia em gel de sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH

= 10 : 1 : 1% NH<sub>3(aq)</sub>) para fornecer o Composto 7 (0,06 g).

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,57 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H), 6,60 (d, *J*= 15,8 Hz, 1H), 6,69 (d, *J*= 3,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*= 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*= 9,0 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*= 3,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,94 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H). HRMS (EI) para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): calculado, 357,0783; encontrado, 357,0785.

**EXEMPLO 8: SÍNTESE DE 3-[1-(3,4-DIMETOXI-BENZENOSSULFONIL)-1H-INDOL-5-IL]-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 8)**

[045] O Composto 8 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,42 (d, *J*= 15,78 Hz, 1H), 6,73 (d, *J*= 3,57Hz, 1H), 7,00 (d, *J*= 8,61 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*= 1,99 Hz, 1H), 7,52 e 7,56 (m, 2H), 7,60 (d, *J*= 15,75 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*= 3,65 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,99 (d, *J*= 8,66 Hz, 1H).

**EXEMPLO 9: SÍNTESE DE 3-(1-BENZIL-1H-INDOL-5-IL)-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 9)**

[046] O Composto 9 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDC13): δ 5,32 (s, 2H), 6,57 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*= 7,1 Hz, 2H), 7,14 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 7,25 e 7,32 (m, 5H), 7,37 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H) 7,85 (d, *J*= 15,4 Hz, 1H), LC/MS *m/z*: 293 (M<sup>+</sup>), HRMS (EI) para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): calculado, 292,1212; encontrado, 292,1213.

**EXEMPLO 10: SÍNTESE DE 3-(1-BENZOIL-1H-INDOL-5-IL)-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 10)**

[047] O Composto 10 foi preparado de uma maneira semelhante

àquela descrita no Exemplo 3.

$^1\text{H}$  RMN (500MHz, DMSO):  $\delta$  6,48 (d,  $J=$  15,8 Hz, 1H), 6,78 (d,  $J=$  3,6 Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=$  3,6 Hz, 1H), 7,54 e 7,61 (m, 4H), 7,67 e 7,70 (m, 1H), 7,75 (d,  $J=$  7,3 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,24 (d,  $J=$  8,6 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,73 (s, 1H). MS (EI)  $m/z$ : 306. HRMS (EI) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): calculado, 306,1004; encontrado, 306,1006.

**EXEMPLO 11: SÍNTESE DE N-HIDROXI-3-(1-FENILA-1H-INDOL-5-IL)-ACRILAMIDA**

**(COMPOSTO 11)**

**1-Fenil-1H-indol-5-carbaldeído (6):**

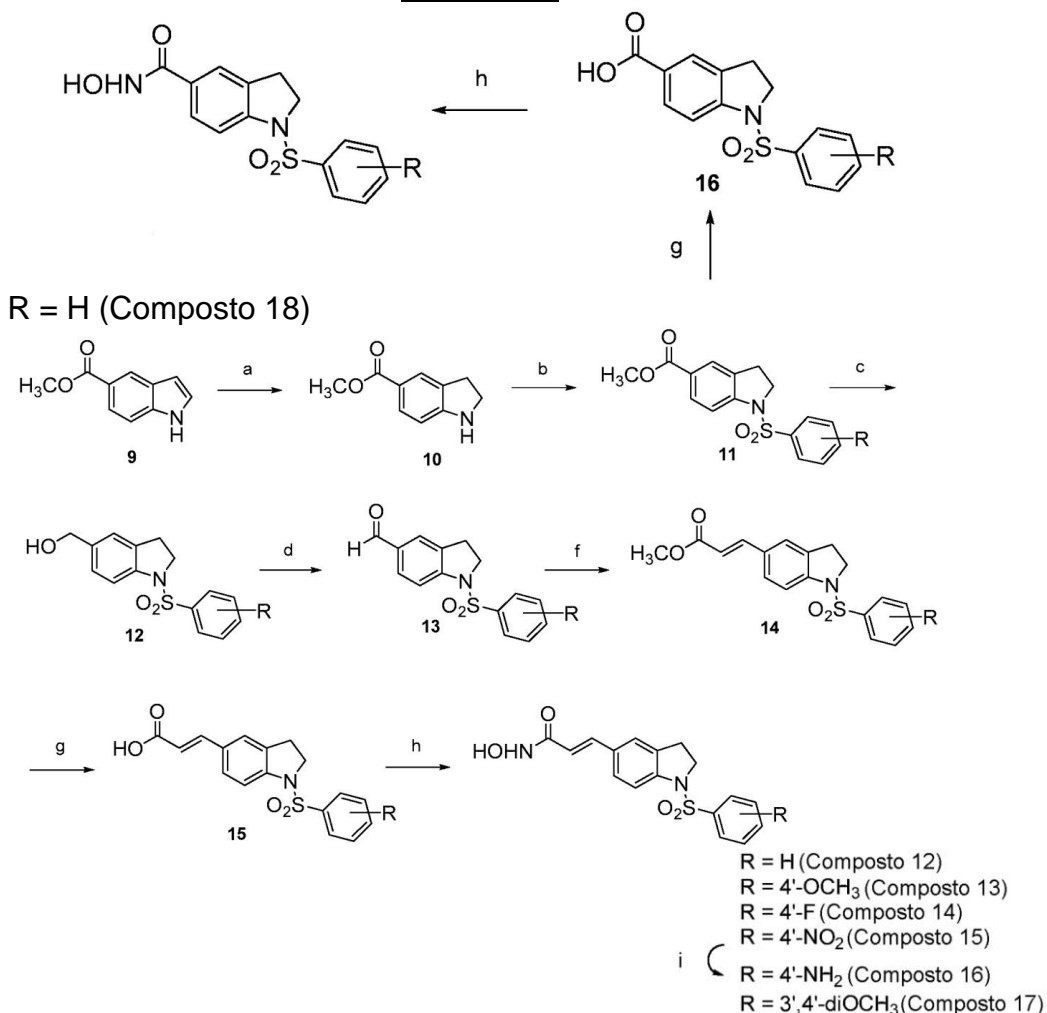
[048] A suspensão de indol-5-carboxilato de metila (4) (0,70 g, 4,82 mmols), 4-iodobenzeno (0,65 ml, 5,79 mmols),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,93 g, 6,75 mmols), CuO (0,04 g, 0,48 mmol) em DMF (2 ml) foi refluída por 2 dias. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida com água, seguida por extração com EtOAc (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo, que foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc: n-hexano = 1 : 4) para fornecer 6 (0,30 g),  $^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6,83 (d,  $J=$  3,2 Hz, 1H), 7,431 e 7,44 (m, 1H), 7,42 (d,  $J=$  3,1 Hz, 1H), 7,49 e 7,51 (m, 2H), 7,54 e 7,60 (m, 3H), 7,77 (dd,  $J=$  8,7, 1,1 Hz, 1H), 10,06 (s, 1H).

[049] O Composto 11 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3 com o uso do composto 6 em lugar do 5.

$^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,18 (d,  $J=$  15,7 Hz, 1H), 7,49 (d,  $J=$  3,1 Hz, 1H), 8,15 e 8,20 (m, 1H), 8,30 e 8,38 (m, 8H), 8,59 (s, 1H). MS (EI)  $m/z$ : 278. HRMS (EI) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): calculado, 278,1055; encontrado, 278,1055.

**EXEMPLO 12: SÍNTESE DE 3-(1-BENZENOSSULFONIL-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 12)**

**ESQUEMA 3**



[050] O Composto 12 foi sintetizado por meio da rota conforme mostrado no Esquema 3 acima (reagentes e condições: (a) NaBH<sub>3</sub>CN, AcOH; (b) Cloreto de benzenossulfonila, cloreto de 4-metoxibenzenossulfonila, cloreto de 3,4-dimetoxibenzenossulfonila, cloreto de 4-fluorobenzenossulfonila, ou cloreto de 4-nitrobenzenossulfonila, piridina; (c) LiAlH<sub>4</sub>, THF; (d) PDC, MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) Ph<sub>3</sub>P = CH- COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (g) 1M LiOH(aq), dioxano; (h) (i) NH<sub>2</sub>OTHP, PyBOP, NEt<sub>3</sub>, DMF; (ii) TFA, MeOH; (i) Fe, NH<sub>4</sub>Cl, Isopropanol, H<sub>2</sub>O).

**Éster metílico do ácido 2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico**

**(10):**

[051] adicionou-se cianoborohidreto de sódio (0,16 g, 2,57 mmols) a uma solução de indol-5-carboxilato de metila (9) (0,30 g, 1,71 mmol) em AcOH (2 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2 horas antes de ser resfriada com água a 0 °C. NaOH concentrado foi adicionado para alcançar pH=10. A camada aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo, que foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc: n-hexano = 1 : 2) para fornecer **10** (0,28 g). <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDC13): δ 3,06 (t, *J*= 8,5 Hz, 2H), 3,65 (t, *J*= 8,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,53 e 6,55 (m, 1H), 7,75 e 7,76 (m, 2H).

**Éster metílico do ácido 1-benzenossulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (11):**

[052] adicionou-se uma solução de **10** (0,28 g, 1,58 mmol) em piridina (2 ml), cloreto de benzenossulfonila (0,40 ml, 3,16 mmols). A mistura de reação foi refluxida de um dia para o outro. A mistura foi, então, purificada por cromatografia em gel de sílica (EtOAc: n-hexano = 1 : 3) para fornecer **11** (0,40 g). <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,99 (t, *J*= 8,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,97 (t, *J*= 8,6 Hz, 2H), 7,45 e 7,48 (m, 2H), 7,56 e 7,59 (m, 1H), 7,66 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (d, *J*= 7,7 Hz, 2H), 7,90 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H).

**(1-Benzenossulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-metanol (12):**

[053] Adicionou-se LAH (0,10 g, 2,52 mmols) a uma solução de **11** (0,40 g, 1,26 mmol) em THF (10 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2 horas antes de ser resfriada com água e depois extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida.

A mistura de reação foi purificada por cromatografia em gel de sílica (EtOAc: n-hexano = 1 : 1) para fornecer **12** (0,24 g), <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDC13): δ 2,83 (t, *J*= 8,4 Hz, 2H), 3,92 (t, *J*= 8,5 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,16 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,46 e 7,49 (m, 2H), 7,53 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,60 (t, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*= 7,7 Hz, 2H).

**1-Benzenossulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldeído (13):**

[054] Adicionaram-se peneiras moleculares (0,63g) a uma solução de **12** (0,24 g, 0,83 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), PDC (0,63 g, 1,66 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro antes de ser filtrada através de celite. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida depois purificada por cromatografia em gel de sílica (EtOAc: n-hexano = 1 : 2) para fornecer **13** (0,19 g), <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDC13): δ 3,05 (t, *J*= 8,6 Hz, 2H), 4,01 (t, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,46 e 7,49 (m, 2H), 7,58 e 7,62 (m, 2H), 7,71 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*= 7,8 Hz, 2H), 9,85 (s, 1H).

**Éster metílico do ácido 3-(1-benzenossulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acrílico (14):**

[055] Adicionou-se acetato de metila (trifenilfosforanilideno) (0,27 g, 0,79 mmol) a uma solução de **13** (0,19g, 0,66 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas antes de ser resfriada com água e depois extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo, que foi, então, purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc: n-hexano = 1 : 3) para fornecer **14** (0,20 g).

**Ácido 3-(1-benzenossulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acrílico (15):**

[056] Adicionou-se uma solução aquosa de 1M LiOH (1,16 ml,

1,16 mmol) a uma solução de **14** (0,20g, 0,58 mmol) em dioxano (15 ml). A mistura de reação foi agitada a 40 °C de um dia para o outro antes de ser concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água e adicionou-se HCl concentrado até pH ácido para proporcionar a precipitação, que foi seca por vácuo para fornecer **15** (0,16 g), <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,92 (t, *J*= 8,5 Hz, 2H), 3,96 (t, *J*= 8,5 Hz, 2H), 6,33 (d, *J*= 15,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,41 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,50 e 7,53 (m, 2H), 7,55 (d, *J*= 16,1 Hz, 1H), 7,58 e 7,64 (m, 2H), 7,82 (d, *J*= 7,6 Hz, 2H).

**3-(1-Benzenossulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (Composto 12):**

[057] Adicionou-se NH<sub>2</sub>OTHP (0,05 g, 0,44 mmol) a uma solução de **15** (0,12 g, 0,37 mmol), PyBOP (0,20 g, 0,39 mmol), trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol) em DMF (1,5 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora antes de ser resfriada com água, seguida por extração com EtOAc (15 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>OH = 30 : 1 : 1%NH<sub>3(aq)</sub>) para proporcionar um sólido branco, que foi tratado com TFA (1,13 ml, 15,21 mmols) na presença de CH<sub>3</sub>OH (25 ml) e agitado de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo branco, que foi recristalizado por CH<sub>3</sub>OH para fornecer o Composto 12 (0,12 g). <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,91 (t, *J*= 8,5 Hz, 2H), 3,96 (t, *J*= 8,4 Hz, 2H), 6,32 (d, *J*= 15,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,37 e 7,39 (m, 1H), 7,46 (d, *J*= 15,7 Hz, 1H), 7,50 e 7,53 (m, 2H), 7,58 e 7,64 (m, 2H), 7,82 (d, *J*= 7,8 Hz, 2H). MS (EI) *m/z*: 170 (100%), 344 (M<sup>+</sup>, 3,21%). HRMS (EI) para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): calculado, 344,0831; encontrado, 344,0829.

**EXEMPLO 13: SÍNTESE DE N-HIDROXI-3-[1-(4-METOXI-BENZENOSSULFONIL)-2,3-DIHIDROIL]-ACRILAMIDA (COMPOSTO 13)**

[058] O Composto 13 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 12.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,91 (t, *J*= 8,46 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,92 (t, *J*= 8,49 Hz, 2H), 6,31 (d, *J*= 15,78 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*= 8,85 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,37 (d, *J*= 8,77 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*= 15,78 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*= 8,36 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*= 8,80 Hz, 2H).

**EXEMPLO 14: SÍNTESE DE 3-[1-(4-FLUORO-BENZENOSSULFONIL)-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL]-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 14)**

[059] O Composto 14 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 12.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,93 (t, *J*= 8,41 Hz, 2H), 3,95 (t, *J*= 8,42 Hz, 2H), 6,80 (d, *J*= 15,40 Hz, 1H), 7,25 (t, *J*= 8,67 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,37 e 7,43 (m, 2H), 7,56 (d, *J*= 8,17 Hz, 1H), 7,86 e 7,89 (m, 2H).

**EXEMPLO 15: SÍNTESE DE N-HIDROXI-3-[1-(4-NITRO-BENZENOSSULFONIL)-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL]-ACRILAMIDA (COMPOSTO 15)**

[060] O Composto 15 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 12.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,96 (t, *J*= 8,38 Hz, 2H), 4,02 (t, *J*= 8,47 Hz, 2H), 6,32 (d, *J*= 15,78 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40 (d, *J*= 8,29 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*= 15,71 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*= 8,34 Hz, 1H), 8,06 (d, *J*= 8,73 Hz, 2H), 8,34 (d, *J*= 8,82 Hz, 2H).

**EXEMPLO 16: SÍNTESE DE 3-[1-(4-AMINA-BENZENOSSULFONIL)-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL]-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 16)**

[061] O Composto 16 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 7 partindo do composto 15.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,91 (t, *J*= 8,41 Hz, 2H), 3,87 (t, *J*=

8,52 Hz, 2H), 6,48 (d,  $J= 15,75$  Hz, 1H), 6,58 (d,  $J= 8,80$  Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,37 (d,  $J= 8,21$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J= 15,78$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J= 8,85$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J= 8,37$  Hz, 1H).

**EXEMPLO 17: SÍNTESE DE 3-[1-(3,4-DIMETOXI-BENZENOSSULFONIL)-2,3-DIHDRO-1H-INDOL-5-IL]-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 17)**

[062] O Composto 17 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 12.

$^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,90 (t,  $J= 8,39\text{Hz}$ , 2H), 3,72 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,93 (t,  $J= 8,45\text{Hz}$ , 2H), 6,33 (d,  $J= 15,73$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J= 8,54\text{Hz}$ , 1H), 7,19 (d,  $J= 1,82$  Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,41 e 7,50 (m, 3H), 7,61 (d,  $J= 8,37$  Hz, 1H).

**EXEMPLO 18: SÍNTESE DE HIDROXIAMIDA DO ÁCIDO 1-BENZENOSSULFONIL-2,3-DIHDRO-1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO (COMPOSTO 18)**

[063] O Composto 18 foi sintetizado por meio da rota conforme mostrado no Esquema 3 no Exemplo 12 acima.

**Ácido 1-benzenossulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (16):**

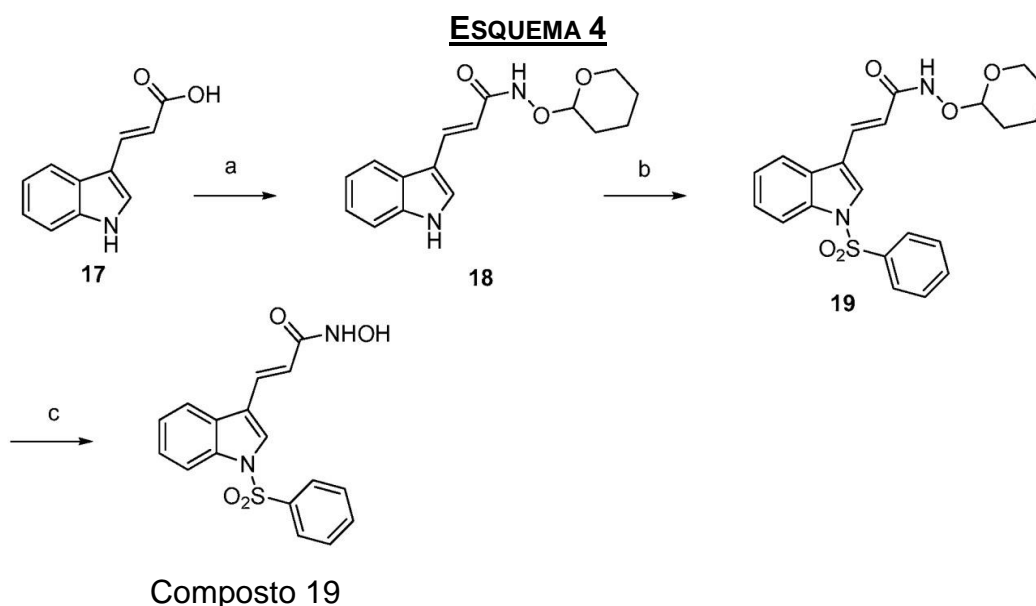
[064] Adicionou-se solução aquosa de 1M LiOH (2,4 ml, 2,40 mmols) a uma solução de **11** (0,38 g, 1,20 mmol) em dioxano (15 ml). A mistura de reação foi agitada a 40 °C de um dia para o outro e, em seguida, foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água e adicionou-se HCl concentrado até pH ácido para proporcionar a precipitação, que foi seca por vácuo para fornecer **16** (0,34 g),  $^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,97 (t,  $J= 8,6$  Hz, 2H), 3,99 (t,  $J= 8,6$  Hz, 2H), 7,51 e 7,54 (m, 2H), 7,61 e 7,64 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,84 e 7,88 (m, 3H).

**Hidroxiamida do ácido 1-benzenossulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (Composto 18):**

[065] Adicionou-se  $\text{NH}_2\text{OTHP}$  (0,12 g, 0,99 mmol) a uma solução

de 16 (0,25 g, 0,82 mmol), PyBOP (0,46 g, 0,87 mmol), trietilamina (0,28 ml, 1,98 mmol) em DMF (2 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 hora antes de ser resfriada com água, seguida por extração com EtOAc (15 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH = 30 : 1 : 1%NH<sub>3(aq)</sub>) para proporcionar um sólido branco, que foi tratado com TFA (2,7 ml, 36,35 mmols) na presença de CH<sub>3</sub>OH (52 ml) e agitado de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo branco, que foi recristalizado por CH<sub>3</sub>OH para fornecer Composto 18 (0,25g). <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,95 (d, *J*= 8,49 Hz, 2H), 3,97 (d, *J*= 8,52Hz, 2H), 7,48 e 7,52 (m, 3H), 7,57 e 7,63 (m, 3H), 7,82 (d, *J*= 7,71 Hz, 2H). HRMS (EI) para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): calculado, 318,0674; encontrado, 318,0672.

**EXEMPLO 19: SÍNTESE DE 3-(1-BENZENOSSULFONIL-1H-INDOL-3-IL)-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 19)**



[066] O Composto 19 foi sintetizado por meio da rota conforme mostrado no Esquema 4 acima (reagentes e condições: a) NH<sub>2</sub>OTHP, PyBOP,

NEt<sub>3</sub>, DMF; b) Cloreto de benzenossulfonila, KOH, bissulfato de tetra-*n*-butilamônio, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) TFA, MeOH).

**3-(1H-Indol-3-il)-N-(tetraidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (18):**

[067] Adicionou-se NH<sub>2</sub>OTHP (0,38 g, 3,21 mmol) a uma solução de ácido *trans*-3-indolacrílico (**17**) (0,50 g, 2,67 mmols), PyBOP (1,47 g, 2,83 mmols), trietilamina (0,74 ml, 6,41 mmols) em THF (25 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e, em seguida, foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e bruscamente arrefecido com água, seguido por extração com EtOAc (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (EtOAc: *n*-hexano = 1.5 : 1 : 1%NH<sub>3(aq)</sub>) para fornecer **18**. <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,58 e 1,70 (m, 3H), 1,79 e 1,90 (m, 3H), 3,63 e 3,65 (m, 1H), 4,03 e 4,08 (m, 1H), 4,97 e 4,98 (m, 1H), 6,47 (d, *J*= 14,9 Hz, 1H), 7,15 e 7,21 (m, 2H), 7,41 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,84 e 7,87 (m, 2H).

**3-(1-Benzenossulfonil-1H-indol-3-il)-N-(tetraidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (19):**

[068] A uma suspensão de **18** (0,52 g, 1,82 mmol), agitou-se bissulfato de tetrabutilamônio(0,09 g, 0,27 mmol) e KOH (0,20 g, 3,63 mmols) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) por 20 minutos, adicionou-se cloreto de benzenossulfonila (0,35 ml, 2,72 mmols) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi bruscamente arrefecida com água e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo, que foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 2) para fornecer **19** (0,42 g)

**3-(1-Benzenossulfonil-1H-indol-3-il)-N-hidroxi-acrilamida (Composto 19):**

[069] A solução de **19** bruta em metanol (50 ml) foi tratada com

TFA (2,2 ml, 29,8 mmols). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi, então, concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo, que foi recristalizado por CH<sub>3</sub>OH para fornecer o Composto 19 (0.1 g); <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,61 (d, *J*= 16,0 Hz, 1H), 7,35 e 7,43 (m, 2H), 7,55 e 7,58 (m, 2H), 7,65 e 7,68 (m, 1H), 6,69 (d, *J*= 16,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 8,00 e 8,05 (m, 3H), 8,27 (s, 1H). MS (EI) *m/z*: 342. HRMS (EI) para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): calculado, 342,0674; encontrado, 342,0673.

**EXEMPLO 20: SÍNTESE DE 3-(1-BENZENOSSULFONIL-1H-INDOL-6-IL)-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 20)**

[070] O Composto 20 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,50 (d, *J*= 15,8 Hz, 1H), 6,74 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,50 e 7,54 (m, 3H), 7,59 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 8,65 (d, *J*= 15,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (s, 1H). MS (EI) *m/z*: 342.

**EXEMPLO 21: SÍNTESE DE 3-(1-BENZENOSSULFONIL-1H-INDOL-4-IL)-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 21)**

[071] O Composto 21 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,54 (d, *J*= 15,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H), 7,33 (t, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (t, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*= 3,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 15,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 8,01 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H). MS (EI) *m/z*: 342. HRMS (EI) para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): calculado, 342,0674; encontrado, 342,0674.

**EXEMPLO 22: SÍNTESE DE 3-(1-BENZENOSSULFONIL-1H-INDOL-7-IL)-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 22)**

[072] O Composto 22 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3.

$^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5,87 (d,  $J=15,1$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 7,07 e 7,10 (m, 1H), 7,15 e 7,16 (m, 1H), 7,26 e 7,30 (m, 2H), 7,39 e 7,43 (m, 2H), 7,61 (d,  $J=7,9$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J=3,7$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J=15,2$  Hz, 1H). MS (EI)  $m/z$ : 342. HRMS (EI) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): calculado, 342,0674; encontrado, 342,0672.

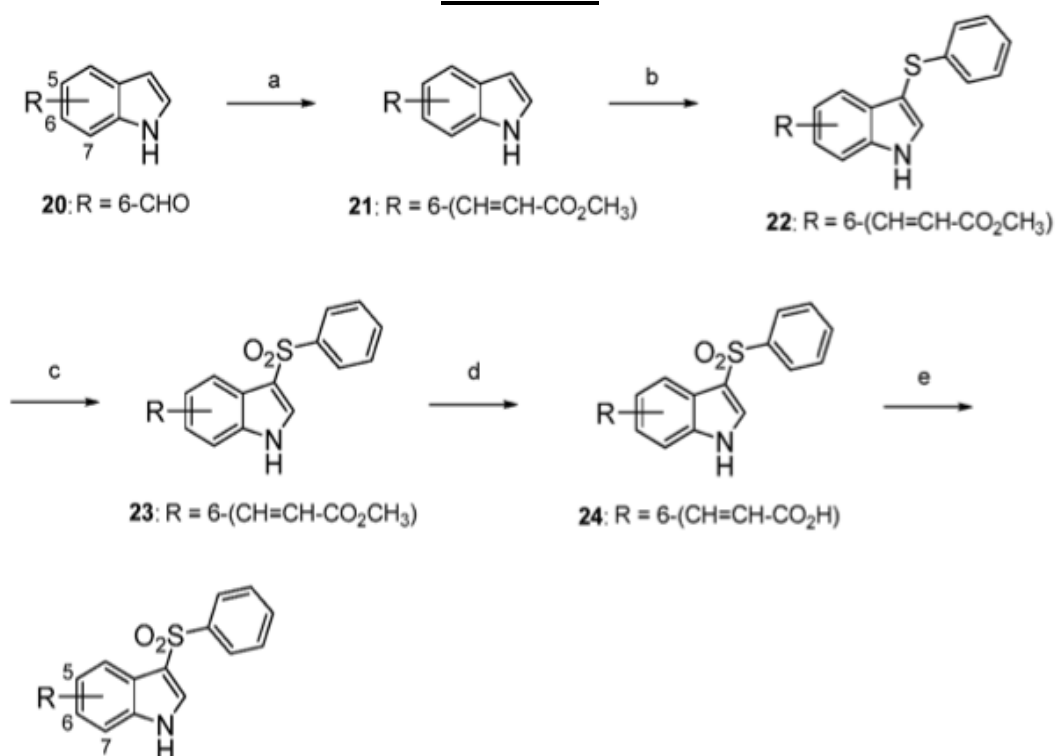
**EXEMPLO 23: SÍNTESE DE N-HIDROXI-3-(1H-INDOL-4-IL)-ACRILAMIDA (COMPOSTO 23)**

[073] O Composto 23 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3.

$^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6,67 (d,  $J=15,6$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J=2,9$  Hz, 1H), 7,11 e 7,14 (m, 1H), 7,27 (d,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J=3,1$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,0 (d,  $J=15,8$  Hz, 1H). LC/MS  $m/z$ : 203 ( $\text{M}^+ + 1$ ). HRMS (EI) for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ): calculado, 202,0742; encontrado, 202,0742.

**EXEMPLO 24: SÍNTESE DE 3-(3-BENZENOSSULFONIL-1H-INDOL-6-IL)-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 24)**

**ESQUEMA 5**



R = 6-(CH=CH-CO-NHOH) (Composto 24)

R = 5-(CH=CH-CO-NHOH) (Composto 25)

R = 7-(CH=CH-CO-NHOH) (Composto 26)

[074] O Composto 24 foi sintetizado por meio da rota conforme mostrado no Esquema 5 acima (reagentes e condições: (a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b) NaH, Ph-S-S-Ph, DMF; (c) MCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (d) LiOH, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (e) (i)  $\text{NH}_2\text{OTHP}$ , PyBOP,  $\text{Net}_3$ , DMF; (ii) TFA, MeOH).

#### **Éster metílico do ácido 3-(1H-indol-6-il)-acrílico (21):**

[075] Adicionou-se acetato de metila (trifenilfosforanilideno) (1,38 g, 4,13 mmols) a uma solução de **20** (0,5 g, 3,44 mmols) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro antes de ser resfriada com água e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo, que foi, então, purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc: n-hexano = 1 : 4) para fornecer **21** (0,63 g),  $^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3,81 (s, 3H), 6,43 (d,  $J= 15,8$  Hz, 1H), 6,57 (m, 1H), 7,30 (t,  $J= 2,7$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J= 8,2, 1,0$  Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d,  $J= 8,3$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J= 15,9$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H).

#### **Éster metílico do ácido 3-(3-fenilsulfanil-1H-indol-6-il)-acrílico (22):**

[076] A uma suspensão de NaH (0,11 g, 4,70 mmols) em DMF (6 ml), adicionou-se **21** (0,63 g, 3,13 mmols) a 0 °C. Então a mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente. Após ser agitada por 2 horas, adicionou-se dissulfeto de fenila (0,75 g, 3,44 mmols). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro antes de ser resfriada com água a 0 °C, seguida por extração com EtOAc (15 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo, que foi, então, purificado por

cromatografia em gel de sílica (EtOAc: n-hexano = 1 : 3) para fornecer **22** (0,61g). <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,81 (s, 3H), 6,44 (d, *J*= 15,8 Hz, 1H), 7,03 e 7,18 (m, 5H), 7,37 e 7,39 (m, 1H), 7,56 e 7,60 (m, 3H), 7,80 (d, *J*= 15,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H).

**Éster metílico do ácido 3-(3-benzenossulfonil-1H-indol-6-il)-acrílico (23):**

[077] Adicionou-se a uma solução de **22** (0,61 g, 1,97 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml), ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,77 g, 4,44 mmols) a 0 °C. A mistura de reação foi movida à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. Então foi bruscamente arrefecida com NaHCO<sub>3(aq)</sub> saturado a 0 °C, seguido por extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo verde, que foi, então, purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc: n- hexano = 1 : 1) para fornecer **23** (0,36 g). <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,81 (s, 3H), 6,43 (d, *J*= 16,0 Hz, 1H), 7,03 e 7,18 (m, 5H), 7,73 (d, *J*= 16,0 Hz, 1H), 7,56 e 7,60 (m, 4H), 8,85 (s, 1H).

**Ácido 3-(3-benzenossulfonil-1H-indol-6-il)-acrílico (24):**

[078] Adicionou-se a uma solução de **23** (0,36 g, 1,05 mmol) em MeOH (10 ml) e água (2 ml), hidróxido de lítio (0,05 g, 2,11 mmols). A mistura de reação foi refluída por 6 horas e foi, então, concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo. O resíduo foi dissolvido em água. Adicionou-se 3N HCl até pH ácido e a mistura foi extraída com EtOAc (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo marrom, que foi recristalizado por EtOH para fornecer **24** (0,2 g). <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,46 (d, *J*= 15,8 Hz, 1H), 7,62 e 7,69 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,81 (d, *J*= 16,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 7,3 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H).

**3-(3-Benzenossulfonil-1H-indol-6-il)-N-hidroxi-acrilamida**

**(Composto 24):**

[079] Adicionou-se NH<sub>2</sub>OTHP (0,04 g, 0,37 mmol) a uma solução de **24** (0,10 g, 0,31 mmol), PyBOP (0,17 g, 0,33 mmol), trietilamina (0,1 ml, 0,74 mmol) em DMF (1 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora antes de ser resfriada com água, seguida por extração com EtOAc (15 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>OH = 30 : 1 : 1%NH<sub>3(aq)</sub>) para proporcionar um sólido branco, que foi tratado com TFA (0,70 ml, 9,44 mmols) na presença de CH<sub>3</sub>OH (15 ml) e agitado de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo branco, que foi recristalizado por CH<sub>3</sub>OH para fornecer o Composto 24 (0,08 g). <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,45 (d, *J*= 15,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,50 e 7,65 (m, 5H), 7,81 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,98 e 8,00 (m, 2H), 8,04 (s, 1H). MS (EI) *m/z*: 342. HRMS (EI) para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): calculado, 342,0674; encontrado, 342,0674.

**EXEMPLO 25: SÍNTESE DE 3-(3-BENZENOSSULFONIL-1H-INDOL-5-IL)-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 25)**

[080] O Composto 25 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 24.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,48 (d, *J*= 16,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,56 (d, *J*= 7,7 Hz, 2H), 7,55 e 7,59 (m, 1H), 7,67 (d, *J*= 15,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (d, *J*= 6,9 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H). MS (EI) *m/z*: 342.

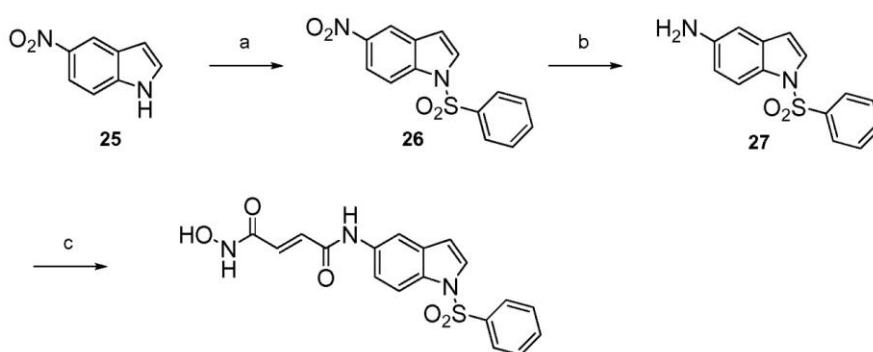
**EXEMPLO 26: SÍNTESE DE 3-(3-BENZENOSSULFONIL-1H-INDOL-7-IL)-N-HIDROXI-ACRILAMIDA (COMPOSTO 26)**

[081] O Composto 26 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 24.

$^1\text{H}$  RMN (500MHz, DMSO):  $\delta$  6,58 (d,  $J= 15,5$  Hz, 1H), 7,26 (t,  $J= 7,7$  Hz, 1H), 7,52 e 7,58 (m, 4H), 7,86 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 8,01 e 8,07 (m, 4H). MS (EI)  $m/z$ : 342. HRMS (EI) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): calculado, 342,0674; encontrado, 342,0673.

**EXEMPLO 27: SÍNTESE DE HIDROXIAMIDA DO ÁCIDO BUT-2-ENODIOICO (1-BENZENOSSULFONIL-1H-INDOL-5-IL)-AMIDA (COMPOSTO 27)**

**ESQUEMA 6**



Composto 27

[082] O Composto 27 foi sintetizado por meio da rota conforme mostrado no Esquema 6 acima (reagentes e condições: (a) cloreto de benzenossulfonila, KOH, TBAHS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b) Fe,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , IPA,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (c) (i) cloreto de fumarila, THF (ii)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  saturado, THF).

**1-Benzenossulfonil-5-nitro-1H-indol (26):**

[083] Após uma suspensão de 5-nitroindol (**25**) (1,00 g, 6,17 mmols), agitaram-se bissulfato de tetrabutilamônio (0,32 g, 0,93 mmol) e KOH (0,69 g, 12,33 mmols) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) por 30 minutos, adicionou-se cloreto de benzenossulfonila (1,18 ml, 9,25 mmols) e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi bruscamente arrefecida com água extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo, que foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc: n-hexano = 1 : 4) para fornecer **26** (1,72 g).  $^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6,81

(d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,48 e 7,51 (m, 2H), 7,58 e 7,61 (m, 1H), 7,73 (d,  $J = 3,69$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 7,64$  Hz, 2H), 8,09 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,21 (dd,  $J = 9,0, 2,0$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

**1-Benzenossulfonil-1H-indol-5-ilamina (27):**

[084] Adicionou-se a uma suspensão de **2** (1,16 g, 3,84 mmols) em IPA (38 ml) e água (9 ml), ferro (0,64 g, 11,51 mmols) e cloreto de amônio (0,41 g, 7,67 mmols) e refluxou-se de um dia para o outro. Após a reação ser filtrada com celite, o solvente foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo marrom, que foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e bruscamente arrefecido com água, seguido por extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo marrom, que foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc: n-hexano = 1 : 2 : 1%  $\text{NH}_3(\text{aq})$ ) para fornecer **27** (0,86 g).  $^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3,60 (s, 2H), 6,48 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 6,69 (dd,  $J = 8,7, 2,1$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,39 e 7,42 (m, 2H), 7,44 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 7,49 e 7,51 (m, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H).

**Hidroxiamida do ácido but-2-enodioico (1-benzenossulfonil-1H-indol-5-il)-amida (Composto 27):**

[085] Adicionou-se por gotejamento a uma solução de **27** (0,20g, 0,73 mmol) em THF (2 ml) uma solução de cloreto de fumarila (0,08 ml, 0,73 mmol) em THF (1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos e foi, então, seca sob vácuo para proporcionar um resíduo. O resíduo foi, então, dissolvido em THF (ml). Em outro recipiente, adicionou-se a uma suspensão de cloridrato de hidroxilamina (0,26 g, 3,77 mmol) em THF (4 ml), uma solução de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (3 ml), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. O conteúdo dos dois recipientes foi combinado e agitado à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi

particionada entre EtOAc (15 ml x 3) e água. A camada orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo amarelo, que foi purificado por cromatografia em gel de sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH = 10 : 1 : 1% AcOH) para fornecer o Composto 27 (0,12 g). <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,70 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 15,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 15,0 Hz, 1H), 7,46 e 7,51 (m, 3H), 7,58 e 7,61 (m, 1H), 7,65 (d, J= 3,4 Hz, 1H), 7,90 e 7,97 (m, 4H). HRMS (EI) para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M<sup>+</sup>): calculado, 385,0732; encontrado, 385,0732.

**EXEMPLO 28: SÍNTESE DE N-HIDROXI-3-[1-(4-METOXI-BENZENOSSULFONIL)-1H-INDOL-7-IL]-ACRILAMIDA (COMPOSTO 28)**

[086] O Composto 28 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3.

**EXEMPLO 29: SÍNTESE DE ÁCIDO 3-(1-BENZENOSSULFONIL-1H-INDOL-5-IL)-ACRÍLICO (COMPOSTO 29)**

[087] O Composto 29 foi preparado de uma maneira semelhante àquela descrita no Exemplo 3.

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDC13): δ 6,39 (d, J= 16,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,45 e 7,48 (m, 2H), 7,52 (dd, J= 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,55 e 7,58 (m, 1H), 7,61 (d, J= 3,7 Hz, 1H), 7,67 e 7,72 (m, 2H), 7,89 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 7,96 (d, J= 8,7 Hz, 1H).

**EXEMPLO 30: ENSAIOS DE VIABILIDADE CELULAR**

**i) Ensaio de MTT**

[088] Linhas celulares de leucemia humana K562 (portando translocação de BCR/ABL), NB4 (expressando proteína de fusão PML/RARalfa), MV4-11 (portando mutação de FLT3-ITD), HL60 (portando uma mutação mola de p53), Kasumi-1 (8;21 translocação de cromossomo; expressão de c-kit), e U937 (células semelhantes a macrófago) foram modelos bem usados para o estudo de células de leucemia humana. As células foram

suspensas em RPMI 1640 (Life Technologies) contendo 10% de FCS.  $10^4$  células por cavidade foram semeadas em placas de cultura de 96 cavidades com ou sem um dos compostos de teste. Várias concentrações para o composto de teste foram examinadas. Viabilidades celulares nas várias concentrações de composto foram determinadas 48 horas ou 72 horas após o tratamento com o uso do ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetilthiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) (Sigma, cone de trabalho. 0,5mg/ml). O ensaio de MTT é um método de ensaio citotóxico bem estabelecido, que detecta quantitativamente a atividade de redução mitocondrial celular de brometo de 3-(4,5-dimetilthiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) para produzir um produto de formazano azul escuro. Os valores de  $LC_{50}$  e  $GI_{50}$  para cada composto de teste foram determinados em conformidade.  $GI_{50}$  refere-se à concentração de composto que resulta em uma redução de 50% no crescimento de células de rede em células controle. Uma inibição de crescimento de 50% é definida como  $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 = 50$ , em que, Tz representa o teor celular no momento zero (quando não há crescimento celular), C representa o teor celular do grupo controle (em que nenhum composto de teste é adicionado) e o Ti representa o teor celular do grupo tratado com um composto de teste em  $GI_{50}$ . A concentração de fármaco que resulta em inibição de crescimento total (TGI) é determinada quando  $Ti = Tz$ .  $LC_{50}$  refere-se à concentração de composto que resulta em uma perda de célula de rede de 50% no final do tratamento de fármaco em comparação com aquela do início. A perda de rede de células após o tratamento é definida como  $[(Ti- Tz)/Tz] \times 100 = -50$ .

[089] Células foram semeadas em uma placa de fundo plano de 96 cavidades (2.500 a 3.000 células por cavidade). As células foram, então, tratadas com um composto de teste (Composto 3, Composto 12, Ara-C, e SAHA) em várias concentrações (isto é, 0,5, 10, 15 e 20  $\mu$ M) em meio de RPMI 1640 suplementado com 10% de FBS a 37°C com um suprimento de 5% de

CO<sub>2</sub> por 48 ou 72 horas. O meio de cultura foi, então, removido de cada cavidade e adicionaram-se 150 µl de 0,5 mg/ml de MTT em meio de RPMI 1640. Após ser incubado a 37 °C por 2 horas, o sobrenadante foi removido e adicionaram-se 200 µl/cavidade de DMSO para dissolver a coloração de MTT. A absorvância a 570 nm em cada cavidade foi determinada com o uso de um leitor de placa. Cada concentração de composto foi testada em 6 duplicatas. Os resultados do ensaio de MTT obtidos são mostrados na Tabela 1 abaixo.

<b>Tabela 1. Avaliação Comparativa da Eficácia do Tratamento dos presentes compostos e fármacos anticâncer comerciais em células de Leucemia</b>				
<b>NB4</b>				
	Composto 3	Composto 12	Ara-C	SAHA
GI <sub>50</sub> (nM)	223,1	31,5	448,3	303,3
TGI (nM)	500,9	61,2	2324,0	615,8
LC <sub>50</sub> (nM)	778,7	91,0	7324,0	928,3
<b>HL60</b>				
	Composto 3	Composto 12	Ara-C	SAHA
GI <sub>50</sub> (nM)	241,6	32,9	445,4	454,7
TGI (nM)	535,8	65,3	4344,3	811,9
LC <sub>50</sub> (nM)	829,9	97,8	11487,1	5866,7
<b>U937</b>				
	Composto 3	Composto 12	Ara-C	SAHA
GI <sub>50</sub> (nM)	162,2	54,7	46,6	589,6
TGI (nM)	440,0	8330,0	109,7	2006,9
LC <sub>50</sub> (nM)	717,8	>10000	665,2	5853,1
<b>K562</b>				
	Composto 3	Composto 12	Ara-C	SAHA
GI <sub>50</sub> (nM)	9020	148,7	>10000	>10000
TGI (nM)	>10000	982,0	>10000	>10000
LC <sub>50</sub> (nM)	>10000	>10000	>10000	>10000
<b>Kasumi-1</b>				
	Composto 3		Ara-C	SAHA
GI <sub>50</sub> (nM)	96,6		>10000	292,25
TGI (nM)	393,0		>10000	604,75
LC <sub>50</sub> (nM)	694,2		>10000	917,25
<b>MV4-11</b>				
		Composto 12		
GI <sub>50</sub> (nM)		13,1		
TGI (nM)		50,2		
LC <sub>50</sub> (nM)		87,2		

## ii) Ensaio de SRB

[090] Células A549 de câncer humano (câncer pulmonar de

células não pequenas), MDA-MB-231 (câncer de mama independente de estrogênio), Hep 3B (hepatoma), e HA22T (hepatoma) foram semeadas em placas de 96 cavidades em meio com 5% de FBS. Após 24 horas, as células foram fixadas com 10% de ácido tricloroacético (TCA) para representar a população celular no momento da adição de composto ( $T_0$ ). Após incubação adicional de DMSO ou composto de teste por 48 horas, as células foram fixadas com 10% de TCA e adicionou-se SRB a 0,4% (p/v) em 1% de ácido acético para manchar as células. Lavou-se SRB não ligado com 1% de ácido acético e células ligadas de SRB foram solubilizadas com 10 mM de base Trizma. A absorvância foi lida em um comprimento de onda de 515 nm. Com o uso das medições de absorvância de momento zero ( $T_0$ ), o grupo controle (C), e o crescimento celular na presença do composto ( $T_i$ ), o crescimento da porcentagem foi calculado em cada um dos níveis de concentração do composto. A inibição de crescimento de 50% é definida como  $[(T_i - T_0)/(C - T_0)] \times 100 = 50$  e  $GI_{50}$  é definido como a concentração de composto que resulta em uma redução de 50% no crescimento de proteína de rede (conforme medido por manchamento de SRB) no grupo controle durante a incubação do composto. Os resultados são mostrados na Tabela 2 abaixo.

<b>Linhas celulares</b>	<b>A549</b>	<b>MDA-MB-231</b>	<b>Hep-3B</b>	<b>HA22T</b>
	<b>pulmão</b>	<b>mama</b>	<b>fígado</b>	<b>fígado</b>
<b>Nome do Composto</b>	<b><math>GI_{50}</math> (nM)</b>	<b><math>GI_{50}</math> (nM)</b>	<b><math>GI_{50}</math> (nM)</b>	<b><math>GI_{50}</math> (nM)</b>
Composto 13	0,32	0,16	0,14	0,54
Composto 14	0,60	0,37	0,25	1,20
Composto 16	> 10	> 10	> 10	> 10
Composto 15	0,80	0,45	0,28	0,74
Composto 8	0,93	0,37	0,36	0,93
Composto 17	0,32	0,19	0,16	0,62
Composto 4	1,31	0,75	0,55	1,56
Composto 5	1,59	0,66	0,64	2,30
Composto 6	2,12	0,75	0,56	1,98
Composto 7	> 10	> 10	> 10	> 10
Composto 3	0,96	0,48	0,41	1,15
Composto 12	0,7	0,25	0,21	0,62
SAHA	2,37	0,97	0,69	2,24

**EXEMPLO 31 : ANÁLISE DO TIPO WESTERN BLOT**

[091] Células PC-3 tratadas com um composto de teste a 1, 2,5, ou 5  $\mu$ M em RPMI 1640 suplementado com 10% de FBS por 48 horas. As células foram coletadas e sonicadas. As concentrações de proteína nos lisados resultantes foram determinadas por um kit de ensaio de proteína de Bradford (Bio-Rad, Hercules, CA). O lisado de proteína, que contém a mesma quantidade de proteínas, foi submetido a 10% de eletroforese de gel de SDS-poliacrilamida (10%). As proteínas no gel foram, então, transferidas sobre uma membrana de Immobilon-nitrocelulose (Millipore, Bellerica, MA) em uma célula de transferência semisseca. A membrana *transblotted* foi lavada duas vezes com solução salina tris-tamponada contendo 0,1% de Tween 20 (TBST). Após ser bloqueada com TBST contendo 5% de leite desnatado por 40 minutos, a membrana foi incubada com um anticorpo primário específico para Acetil-H3 (anticorpo obtido junto à Upstate Biotechnology, Inc., Lake Placid, NY), H3 (Upstate Biotechnology), Acetil  $\alpha$ -tubulina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), fosfo-Akt (Serina 473) (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA), Akt (Cell Signaling Technologies), Acetil p53 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), p53 (Santa Cruz Biotechnology), p21 (Santa Cruz Biotechnology), ou  $\alpha$ -tubulina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (diluição de 1:3000) em TBST/1% de leite desnatado a 4 °C de um dia para o outro. A membrana foi lavada três vezes com TBST por um total de 15 minutos e depois incubada com um anticorpo IgG anticamundongo ou anticoelho de cabra conjugado com rábano silvestre (diluição de 1:3000) por 1 hora à temperatura ambiente. Após ser lavada por pelo menos três vezes com TBST, a intensidade de sinal para cada banda de proteína foi determinada.

[092] SAHA, Compostos 3, e 12 foram testados. Os resultados mostram que, semelhante a SAHA, Compostos 3 e 12 inibiram a desacetilação de histona e regularam de modo ascendente a expressão de H3 e acetilação

de tubulina.

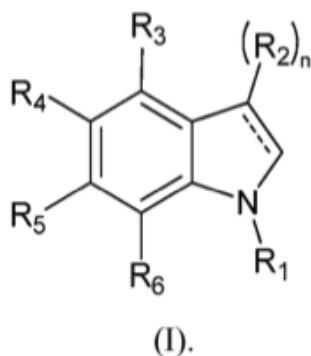
### **OUTRAS REALIZAÇÕES**

[093] Todos os recursos descritos nesta especificação podem ser combinados em qualquer combinação. Cada recurso descrito nesta especificação pode ser substituído por um recurso alternativo que serve para um propósito semelhante, equivalente ou para o mesmo propósito. Desse modo, a menos que seja expressamente afirmado de outro modo, cada recurso descrito é apenas um exemplo de uma série genérica de recursos equivalentes ou semelhantes.

[094] A partir da descrição acima, alguém versado na técnica pode facilmente verificar as características essenciais da presente invenção, e sem se afastar do espírito e escopo da mesma, pode realizar várias mudanças e modificações da invenção para adaptá-la a vários usos e condições. Desse modo, outras realizações também estão dentro do escopo das reivindicações a seguir.

**REIVINDICAÇÕES**

1. COMPOSTO, caracterizado por ser de fórmula (I):



em que:

---- é uma ligação simples ou uma ligação dupla;

n é 0, 1 ou 2;

R<sub>1</sub> é SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, em que R<sub>a</sub> é arila, em que a arila é selecionada de um monocíclico monovalente com 6 carbonos, em que a arila é opcionalmente substituída pelos substituintes selecionados de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcóxi, amina, halo e nitro; e

R<sub>2</sub> é H, alquila, NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> ou C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> em que cada R<sub>c</sub>, e R<sub>d</sub>, independentemente, é H ou hidroxí;

cada um dentre R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub>, independentemente, é H, alquila, CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, ou C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, em que cada um de R<sub>c</sub> e R<sub>d</sub>, é H e o outro hidroxí;

ao passo que cada um ou mais de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> tenha as seguintes definições: R<sub>2</sub> ser NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>; ou R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> ser independentemente CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, ou NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> ou R<sub>4</sub> ser C(O)NHOH, CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> ou NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R<sub>4</sub> ser CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> ou NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R<sub>4</sub> ser C(O)NHOH, CH=CH-C(O)NHOH, ou NHC(O)-CH=CH-

C(O)NHOH.

4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R<sub>4</sub> ser CH=CH-C(O)NHOH.

5. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por R<sub>a</sub> ser fenila substituída com halo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcóxi, amina ou nitro.

6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R<sub>2</sub> ser NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>; ou R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> ser independentemente CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> ou NHC(O)-CH=CH-C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>.

7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por R<sub>2</sub> ser NHC(O)-CH=CH-(C(O)NHOH); ou R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> ser independentemente CH=CH-C(O)NHOH, ou NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH.

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por R<sub>a</sub> ser fenila substituída com halo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcóxi, amina ou nitro.

9. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R<sub>a</sub> ser fenila substituída com halo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alcóxi, amina ou nitro.

10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser um composto dentre os Compostos 1, 3 a 8, 12 a 18, 20 a 22, 27 e 28, em que:

Composto 1 é hidroxiamida de ácido 1-benzenossulfonil-1H-indol-5-carboxílico;

Composto 3 é 3-(1-benzenossulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida;

Composto 4 é N-Hidroxi-3-[1-(4-metoxi-benzenossulfonil) -1H-indol-5-il]-acrilamida;

Composto 5 é 3-[1-(4-fluoro-benzenossulfonil) -1H-indol-5-il] -N-

hidroxi-acrilamida;

Composto 6 é N-hidroxi-3-[1-(4-nitro-benzenossulfonil) -1H-indol-5-il] -acrilamida;

Composto 7 é 3-[1-(4-Amino-benzenossulfonil) -1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida;

Composto 8 é 3-[1-(3,4-dimetoxi-benzenossulfonil) -1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida;

Composto 12 é 3-(1-benzenossulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) -N-hidroxi-acrilamida;

Composto 13 é N-hidroxi-3-[1-(4-metoxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acrilamida;

Composto 14 é 3-[1-(4-fluoro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida;

Composto 15 é N-hidroxi-3-[1-(4-nitro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il] -acrilamida;

Composto 16 é 3-[1-(4-amina-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida;

Composto 17 é 3-[1-(3,4-dimetoxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il] -N-hidroxi-acrilamida;

Composto 18 é hidroxiamida do ácido 1-benzenossulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico;

Composto 20 é 3-(1-benzenossulfonil-1H-indol-6-il) -N-hidroxi-acrilamida;

Composto 21 é 3-(1-benzenossulfonil-1H-indol-4-il) -N-hidroxi-acrilamida;

Composto 22 é 3-(1-benzenossulfonil-1H-indol-7-il) -N-hidroxi-acrilamida;

Composto 27 é hidroxiamida do ácido but-2-enodioico (1-

benzenossulfonil-1H-indol-5-il) -amida; e

Composto 28 é N-hidroxi-3-[1-(4-metoxi-benzenossulfonil)-1H-indol-7-il]-acrilamida.

11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por ser 3-(1-benzenossulfonil-1*H*-indol-5-il) -N-hidroxi-acrilamida ou 3-(1-benzenossulfonil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida.

12. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado por ser para o tratamento de câncer.

13. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para tratar câncer.

14. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, e um veículo farmacêuticamente aceitável.